STUDII CLINICE
SERIA CHIRURGIE

E. PROCA A. POPESCU

TRANSPLANTAREA RENALĂ

10

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

Prof. univ. dr. doc.
Eugen Proca
Medic primar şef de secţie
Clinica de Chirurgie Urologică
Spitalul Clinic Fundeni, Bucureşti

Anghel Popescu
Medic primar şef de secţie
Spitalul Clinic Fundeni, Bucureşti

Transplantarea renală

Scanned with OKEN Scanner

Prefață

Apariția unei monografii despre transplantarea renală, care se adaugă celor foarte numeroase deja existente — fără a mai vorbi despre imensa literatură periodică adresată insuficienței renale și tratamentului ei — ar putea ridica aparent legitime semne de întrebare. Este oare necesară o asemenea monografie? Mai poate aduce ea ceva în plus față de lucrări similare remarcabile deja apărute, cum sînt cele semnate de Francis Moore, Jean Hamburger, Roy Calne, S. Chatterjee, Toni Han, etc. etc.?

Vom încerca să dăm răspunsul începînd cu sfîrșitul. Această lucrare nu aduce nimic în plus, pentru că părinții recunoscuți ai transplantării de organe au spus deja tot ceea ce știm astăzi. Iar ceea ce nu știm va pluti în domeniul ipotezelor o perioadă greu de precizat! De altfel, vorbind la modul general, succesul are mulți părinți, în timp ce eșecul este orfan.

Scopul acestei lucrări este modest și constă în relatarea experienței românești, oricît de restrînsă ar fi ea, în problema transplantărilor de organe, problemă mereu de actualitate, marcată de realizări uluitoare și eșecuri zgomotoase, de fluxuri optimiste și reflexuri decepționante, de speranțe alimentate de eternul mit faustian al reîntineririi sau de spectrul teribil al ireversibilei transformări minerale.

Aprecierea lucidă a situației noastre actuale nu este de natură să mulțumească pe nimeni. Am făcut puțin în acest domeniu — și nu este locul acum să analizăm de ce! — dar totuși am făcut ceva și dorim ca acest început să fie stimulativ pentru cei care așteaptă la porțile consacrării medicale, pentru a răspunde unei cereri enorme de prestație medicală antiuremică.

În fond problema insuficienței renale ne-a preocupat din anul 1953, cînd am efectuat teza de doctorat cu acest subiect, teză în care subliniam importanța regimului hipoproteic și al reechilibrării hidroelectrolitice a bolnavului anuric, concomitent cu riscurile dializei intestinale efectuată în scop epurator, prin tuburi lungi Miller-Abbott. Din fericire, această metodă n-a făcut prozeliți la noi în țară, fiind repede uitată, datorită — ne place să credem — și a ceea ce am scris împotriva ei la acea vreme.

Scanned with OKEN Scanner

Am așteptat pînă în 1959, cînd cea mai frumoasă aventură a nefrologiei moderne, cum spunea Jean Hanburger, a ajuns și în țara noastră, sub forma rinichiului artificial cu tambur rotativ, drept urmare a eforturilor mereu înnoitoare ale reputatului profesor Burghele, care a medicalizat urologia, anticipînd ceea ce se petrece astăzi, sub ochii nedumeriți ai urologilor vîrstnici, între care mă enumăr.

Așadar, am efectuat prima hemodializă din țara noastră la 7 aprilie 1959, la Spitalul Panduri, care, pentru cîțiva ani a reprezentat Lourd-ul miraculos al multor uremici prin necroză tubulară, dar și deziluzia cruntă a nefericiților cu angioscleroză renală, pentru că atunci nu știam și nici nu puteam să ne ocupăm de bolnavii cronici.

La sfîrșitul decadei a VI-a a acestui secol agitat noi am făcut deci un prim pas mare în lumea hemodializei, care n-a fost însă urmat de al doilea.

În jurul nostru lumea progresa repede. Decada a VII-a a însemnat începutul marilor succese ale transplantării renale, la Boston și la Paris, la Hammersmith Hospital în Londra sau în multe alte părți.

L-am văzut și asistat în 1964 pe doctorul Raper, la Leeds, în Anglia, efectuînd primul transplant cu rinichi de cadavru, am avut norocul să lucrez, în 1967, cu celebrul — atunci și acum — Joseph Murray și Hartwel Harrisson, ale căror nume, împreună cu cel al lui Merill, vor rămîne legate de primul transplant renal uman reușit în 1954, care nu a necesitat imunosupresie, fiind o izografă.

Anii 1967—1972 i-am dedicat lucrărilor experimentale și cînd cățeluța Zarea, binefrectomizată, a împlinit 140 de zile trăind cu un rinichi transplantat, sub Azothiprină și Prednison, am apreciat că sîntem pregătiți pentru trecerea la transplantarea renală umană.

A urmat altă perioadă de așteptare, neintenționată, nejustificată, adversă chiar, dar paralizant de reală, care a dezorganizat ceea ce era organizat în acest scop, care ne-a estompat amintirile profesionale și a tocit interesul celor inițial entuziasmați.

„Partir c'est mourir un peu", dar trebuind totuși să plec de la Panduri, am ajuns într-un colectiv nou, care m-a primit așa cum se primește un nou venit, ceea ce a însemnat alți ani de adaptare, de acomodare, de reorganizare, de succese și înfrîngeri, de speranțe și de presiuni, într-un climat nici ostil, nici favorabil, dar puternic marcat de aspectul economic: o țară în care venitul pe cap de locuitor era sub 2 000 dolari pe an avea alte priorități medicale decît tratamentul insuficienței renale cronice.

Așa se face că am efectuat primul transplant renal din țara noastră — de fapt și primul transplant visceral — abia în anul 1980, datorită unui efort colectiv larg, în care, în afara echipei anestezico-chirurgicale, despre care vom mai vorbi, a contribuit Centrul de hematologie prin Dr. Doina Ilinca, care a efectuat histotipizările.

Scanned with OKEN Scanner

Au urmat rapid alte 9 transplantări, toate reușite, după care ritmul a scăzut, datorită dificultății găsirii donatorului voluntar — rudă de grad apropiat, dificultate care se menține și astăzi și care explică de ce pînă în prezent nu am efectuat decît 27 de grefări renale. Rezultatele sînt, în ansamblu, foarte bune, avem pacienți recuperați integral, care au împlinit 11 ani de viață normală cu rinichiul grefat, costul anual al îngrijirii lor — fără a mai vorbi de calitatea vieții — este incomparabil mai avantajos decît al unui pacient în hemodializă, ceea ce face ca regretul pentru o statistică personală încă mică să fie foarte resimțit.

În fond, un centru de transplantare cu activitate continuă trebuie să efectueze lunar două — trei transplantări, pentru ca acest procedeu să contribuie efectiv la rezolvarea terapeutică a insuficiențelor renale cronice.

Cel mai mare obstacol care se opune extinderii activității noastre este — aparent — imposibilitatea legată de a recolta organe de la cadavre, așa cum se face în întreaga lume, fără nici o excepție, chiar și în acele țări în care fanatismul religios pare de netrecut! Am spus numai aparent, pentru că legislația noastră actuală nu *interzice folosirea țesuturilor de cadavre în scop terapeutic. În țara noastră, de mulți ani și fără aprobări speciale, s-a recoltat globi oculari pentru cornee, țesut osos etc.*

Cel mai greu de învins ni se pare inerția și conservatorismul unor factori, fără contribuția cărora nu se poate face nimic.

Am crezut unor promisiuni și o echipă pregătită pentru recoltarea rinichilor a așteptat multe săptămîni pe lîngă unele săli de reanimare neurochirurgicală, sperînd în minunea care nu s-a produs și am renunțat. Am avut totuși o ocazie, una singură, prilejuită de înțelegerea și dorința de colaborare a doctorului Zorel Filipescu, care ne-a chemat în miez de noapte la un muribund cu craniul pulverizat într-un accident rutier. În acele clipe dramatice, soția accidentatului ne-a acceptat propunerea, dar din păcate fiecare rinichi avea cîte 3 artere! La vremea aceea nu știam să rezolvăm o asemenea eventualitate, așa că prima tentativă a eșuat, cu consecințe previzibile asupra moralului nostru.

Această întîmplare, veche de peste 13 ani, aproape s-a șters din memorie, dar o întîmplare recentă, trăită în decembrie 1990, a readus-o la lumină; într-o localitate de lîngă Lausanne-Elveția, o fetiță de 9 ani, diabetică, a intrat în comă prin nemoragie cerebrală și curînd a dezvoltat semnele clinice ale morții trunchiului cerebral, fiind declarată decedată la ora 11,00 dimineața. Pînă seara au venit 3 echipe chirurgicale de recoltare a viscerelor, din Austria, Belgia și Germania, așa cum a indicat ordinatorul de la Utrecht, astfel că în cursul nopții, blocul cord-plămîn a plecat la Viena, ficatul la Bruxelles, rinichiul drept la Tiibingen și rinichiul stîng la Lausanne, unde doctorul Mojiman l-a grefat sub ochii noștri unui bolnav de 73 de ani, cu angioscleroză renală hipertensivă și diabetică, aflat în program de dializă peritoneală. A doua zi dimineața, fostul anuric își lua micul dejun și se mîndrea cu doi litri de urină.

Scanned with OKEN Scanner

Întîmplarea relatată la, care am luat parte cu Dr. Anghel Popescu, m-a trezit din inerție și m-a obligat la reconsiderarea responsabilității profesionale pe care mi-am asumat-o în această problemă.

Ca să știm cu ce să reîncepem, ni se pare oportun să relatăm în primul rînd — așa cum spuneam la început — ceea ce am făcut pînă acum, mult-puțin, bine-rău, dar perfectibil și multiplicabil.

În al doilea rînd, credem că această lucrare, de strictă specialitate, va trezi interesul bolnavilor uremici și va contribui la educația lor în sensul pe care îl dorim, cu rezultate benefice și pentru ei și pentru noi. Afirmația nu este gratuită, deoarece în urmă cu cîțiva ani am scris o cărticică despre diagnosticul cancerului de prostată, adresată specialiștilor urologi. Cartea s-a epuizat rapid și, ținînd seama de numărul nostru mic de specialiști urologi, nu înțelegem cum. Am înțeles după cîteva luni, cînd în cabinetul de consultație intrau pacienți cu monografia amintită sub braț și care spuneau : „nu mă supără nimic cu sănătatea, dar aici scrieți că fiecare bărbat peste 50 de ani trebuie să se prezinte pentru un tușeu de prostată !" Poate că se va întîmpla la fel și cu această carte !

Al treilea scop mărturisit constă în elucidarea unor noțiuni sau concepții răspîndite, dar înțelese pe alocuri în alt sens decît cel real, chiar de către unii medici, cărora le cerem scuzele de rigoare dacă cel care nu a înțeles este de fapt semnatarul acestor rînduri :

▷ *Homografă nu înseamnă grefă umană, ci între indivizi de aceeași specie, deci de la om la om, de la cîine la cîine, de la cimpazeu la cimpazeu etc., pentru că prefixul* homo, *așa cum explica Moore, într-o admirabilă cărticică de popularizare intitulată „Dă și ia", vine de la cuvîntul grec* homos, *care înseamnă unul și același.*

▷ *Izografa este homografa efectuată între doi gemeni umani identici sau între animale pure genetic obținute în laborator prin încrucișări incestuoase (dacă la animale se poate utiliza un asemenea epitet !), autografa se referă la grefarea în care același individ este donator și receptor (de exemplu autografă cutanată, autografă renală etc., iar heterografa sau xenografa înseamnă grefare între doi indivizi de specii diferite.*

▷ *Sîntem întrebați uneori de ce nu organizăm și noi o bancă de organe, care să furnizeze la cerere și într-un anumit moment rinichiul necesar celui care solicită transplantarea. Așa ceva nu se poate organiza, cel puțin nu în momentul de față, deoarece banca de organe nu înseamnă un depozit de viscere, un stoc păstrat în condiții speciale, cu registru de intrări-ieșiri, gata de utilizat la nevoie, ca un fel de rezervă de vremuri grele !*

În transplantarea renală procesul se derulează exact invers, în sensul că există o masă de potențiali receptori, care așteaptă sub dializă momentul transplantării, moment realizabil atunci

Scanned with OKEN Scanner

cînd se iveşte un organ care poate fi recoltat şi grefat ; iar de acest organ va beneficia receptorul indicat de testele de histocompatibilitate !

Confuzia semnalată provine din extensia improprie la organe a ceea ce este posibil actualmente pentru ţesuturi. Putem spune în deplină impunitate biologică bankblood *sau* bankbone *sau* banksperm, *ceea ce semnifică ţesuturi conservate şi posibil de stocat sub această formă conservată, dar în nici un caz* bankkidney *sau altceva similar, deoarece actualele posibilităţi de conservare a unui organ de cadavru în vederea transplantării nu-i pot asigura viabilitatea decît un timp foarte limitat, în general — şi de preferat — sub 24 de ore. Pentru mai multă precizie, cuvîntul organ* banking, *care nu se poate traduce foarte exact, în sensul care noi înţelegem ceea ce înseamnă bancă, se referă la tehnologia medicală care procură, pregăteşte, păstrează şi distribuie ţesuturi umane transplantabile (A. M. Kariov, Jr.). Unele ţesuturi umane pot fi transplantate fără a mai fi viabile, după mulţi ani de conservare prin îngheţare uscată, ca osul, tendonul, dura mater şi valvele cardiace. Alte ţesuturi trebuie să fie viabile pentru a fi transplantabile, cum sînt celulele sanguine, corneea, sperma, ele putînd fi de asemenea conservate timp de ani prin îngheţare. Pentru organele complexe (ficat, cord, rinichi, pancreas etc.) procesul de „*banking*" *înseamnă conservarea extracorporeală prin anumite mijloace, pentru a le menţine viabilitatea, astfel ca prin transplantare în acelaşi sau alt organism să-şi recîştige funcţionalitate.*

▷ *A patra clarificare pe care o considerăm necesară se referă, ca să spunem aşa, la durabilitatea funcţională a rinichiului grefat. Donatorii voluntari în viaţă sînt convinşi că sacrificiul lor vindecă definitiv pe cel care a beneficiat de magnificul dar pe plan moral şi uman. Tot aşa receptorii de rinichi aşteaptă ca, după transplantare, totul să reintre în ordine totală şi pentru totdeauna. Realitatea este însă semnificativ diferită faţă de aceste expectative, deoarece rinichiul grefat suferă un lent şi iremediabil proces de degradare, chiar la pacienţii la care nu există probleme imunologice, cum sînt gemenii univitelini. Desigur că, în cazurile favorabile, acest proces se întinde de-a lungul a foarte mulţi ani (alteori pe o perioadă mult mai scurtă !), ceea ce permite bolnavului transplantat să ducă o viaţă normală din toate punctele de vedere ; dar el nu trebuie niciodată considerat pe de-a-ntregul însănătoşit, atîta vreme cît el îşi menţine această sănătate prin tratamente permanente, care au un numai cost ridicat, dar şi efecte colaterale nedorite.*

▷ *În sfîrşit, ultimul punct cu a cărui discuţie dorim să încheiem o prefaţă care a devenit parţial autobiografică, parţial informativă asupra concluziilor monografiei pe care eventualul cititor nu a parcurs-o încă, se referă la poziţia transplantării renale în actualul complex terapeutic al insuficienţei renale. Nu la noi ! Noi de abia am bătut gura unei pînze care riscă să devină pînza*

Scanned with OKEN Scanner

Penelopei, dacă nu ne vom alinia grabnic progresului actual al nefrourologiei, cel puțin la nivelul standardului țărilor vecine.

În cei aproape 40 de ani de la prima operație umană reușită, transplantarea renală s-a impus în prezent ca un procedeu terapeutic de rutină, costisitor, complex, interdisciplinar, dar salvator de vieți omenești.

Două achiziții relativ recente au schimbat radical viața uremicilor dializați și transplantați, respectiv eritropoetina și ciclosporina.

Totuși, amploarea morbidității consecutive tratamentului imunosupresor, profundele modificări metabolice și avatarurile inevitabile la care este supus bolnavul cu un organ străin grefat, ne obligă să privim transplantarea renală cu toată responsabilitatea, competența și dăruirea profesională de care este capabilă o ființă umană, care și-a ales în mod liber profesia medicală, alegere care a avut — sau care a trebuit să aibă — între multe motivații posibile și acel surplus de generozitate față de omul bolnav, fără de care profesiunea noastră își pierde magicul pe care i-l atribuie societatea.

Nu se poate face — și nici nu e bine — opoziție între dializa extrarenală și transplantarea renală. Fiecare are avantaje și reversuri care trebuie bine cîntărite pentru fiecare caz în parte.

Actuala modestă monografie pledează, în mod paradoxal, nu cum s-ar deduce din exclusivitatea titlului, pentru ideea că cele două activități terapeutice trebuie perfecționate, transformate consonant și distribuite cu mai multă larghețe celor mulți care le așteaptă.

Dar în decizia noastră să nu uităm ceea ce a scris Roy Emerson în „Essay on Compensation" : „cu fiecare influx de lumină apare un nou pericol . . . în natură nu se dă nimic, totul se vinde".

În general, o monografie este semnată de unul sau mai mulți autori(de obicei nu prea mulți). Întotdeauna ea rezultă însă din munca și contribuția multor altora, al căror nume nu apare nicăieri ; sau cel mult li se aduce mulțumirea în prefață și cu aceasta autorul crede că și-a făcut datoria, un fel de „dixi et salvavi animam mea".

N-am găsit însă nici o altă modalitate, astfel că vom recurge la ceea ce se face de obicei, mulțumind deci celor care nu apar pe prima pagină a acestei cărți, dar a căror muncă se regăsește în fiecare următoare pagină, respectiv :

- *Dr. Doina Ilinca, șeful laboratorului de tipizare din Institutul de Hematologie, București, pentru contribuția valoroasă și de neînlocuit ;*

- *Dr. Eminee Stinea, nefrologul clinicii noastre, care și-a dedicat întreaga activitate îngrijirii acestor bolnavi ;*

Scanned with OKEN Scanner

• *Asistentelor medicale ale laboratorului nostru de hemodializă care au făcut mii de ore de dializă, ziua și noapte, în zilele normale de lucru sau în sărbătorile de care se bucurau mulți, mai puțin ele ;*

• *Centrului de Hematologie București (director dr. Vlad Apăteanu), laboratoarele de chimie, bacteriologie, hematologie și imagistică din Spitalul Fundeni ;*

• *Centrului de dializă de la Spitalul clinic „Carol Davila", condus de prof.* N. Ursea, *pentru bolnavii pe care i-a trimis, deasemenea pentru colaborarea trecută și viitoare ;*

• *Întregului colectiv de anesteziști — reanimatori și chirurgi al clinicii de Chirurgie Urologică a Spitalului Fundeni.*

E. PROCA

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

15 *1.* Scurt istoric al transplantării renale

25 *2.* Imunologia transplantării. Noţiuni generale de imunologie. Imunologia transplantării renale.

53 *3.* Receptorul grefei renale. Selecţia, evaluarea şi pregătirea lui pentru transplantarea renală

81 *4.* Donatorul grefei renale

107 *5.* Problemele dializei pre- şi posttransplant.

116 *6.* Problemele chirurgicale ale transplantării renale. Tehnica operatorie. Evoluţie postoperatorie. Complicaţii chirurgicale precoce şi tardive

164 *7.* Probleme de anestezie şi reanimare în transplantarea renală

180 *8.* Tratamentul imunosupresor şi adjuvant în transplantarea renală

205 *9.* Complicaţiile medicale ale transplantării renale

217 *10.* Posibilităţi şi perspective ale transplantării renale în ţara noastră

Scanned with OKEN Scanner

1.

Scurt istoric al transplantării renale

E. PROCA

Fantezia care nu are margini și care probabil nu a lipsit nici omului primitiv, i-a permis acestuia să-și imagineze o ființă fantastică, alcătuită din părți străine între ele, provenind de la alte ființe, diferite, dar care se tolerau reciproc și funcționau ca un tot unitar.

Un asemenea monstru, consemnat — în diverse variante — de toate mitologiile, a fost denumit de vechii antici *Hymera* — nu obligatoriu geniu al răului, ca în mitul oedipian și era reprezentat de o femelă tînără cu corp de capră, cap de leu și coadă de dragon.

Aceeași imaginație a creat centaurii, exemplu insolit de heterografă între posteriorul viril cabalin și inteligența anteriorului uman, cerberul cu trei capete, zgripțorii cu cap de om din povestirile noastre și atîtea alte exemple de himere (nici nu ne mai mirăm că învățătorul lui *Asclepios*, zeul medicinii, a fost centaurul *Chiron !*).

Ținînd seama că în structura himerei esențial era corpul tînăr, întotdeauna tînăr, niciodată vîrstnic, pe care se grefau părțile străine, tocmai pentru a-l menține tînăr și activ, am fi tentați să considerăm himerismul nu numai drept antanta biologică între specii și veșnica aspirație spre tinerețe a omenirii, dar și căutarea febrilă a posibilității ca din piese străine să se refacă întregul, ceea ce poate fi acceptat, în cel mai larg sens, ca ideea precursoare a transplantării. În fond, pacientul care trăiește datorită unei grefe renale este o himeră obținută prin imunosupresie !

Religia creștină a fost și mai directă în informații, relatînd cum medicii gemeni martiri, patroni ai chirurgiei și sfinți părinți fără de arginți Cosma și Damian au transplantat membrul inferior al unui maur la un creștin. Pictura lui Fernando del Ricon, din secolul al XVI-lea, expusă la muzeul Prado din Madrid, care îi înfățișează în timpul efectuării transplantării, fiind prezentat și donatorul, este, într-un fel, prima fotografie intraoperatorie.

Am putea considera că punctul de plecare al transplantărilor viscerale a fost marcat de francezul Alexis Carrel (1) care, în 1902, a descris în *Lyon Medicine* tehnica anastomozelor vasculare, renunțînd la modalitățile utilizate anterior de refacere a continuității vaselor sanguine cu tuburi (grefoane heterostructurale). Emigrat în Statle Unite, a publicat ulterior numeroase articole despre *allo-* și *hetero*transplantarea experimentală a rinichilor, tiroidei, ovarului și a altor organe, toate urmate de eșec funcțional.

În același an, Ullman din Viena (2) execută autotransplante renale tot experimentale, la început plasînd grefa în fosa iliacă stîngă, apoi — la sugestia lui Exner, în regiunea carotidiană, unde cîinele nu putea linge plaga.

Scanned with OKEN Scanner

Rinichiul a fost revascularizat prin tuburi subțiri de magneziu racordate la artera carotidă și vena jugulară, iar ureterul era derivat la piele De subliniat că în timpul operației, grefa renală era permanent acoperită cu comprese îmbibate în ser fiziologic cald, deoarece autorul credea că în acest fel se favorizează reirigarea organului transplantat. Tot el a propus utilizarea grefelor viscerale între specii diferite, dar nu a publicat lucrări în acest sens.

O contribuție remarcabilă și pe nedrept uitată (sau mai bine zis necunoscută) aparține lui Nicolae Florescu (3) care, în 1905, împreună cu Belașcu, au efectuat autotransplante renale în regiunea fosei iliace și carotidiene, obținînd primele rezultate remarcabile, caracterizate prin funcționarea grefei timp de 6—7 zile, înainte ca vasele să se trombozeze sau plaga să se infecteze. Lucrînd singur, a ajuns la concluzia că locul ideal de a transplanta rinichiul este chiar loja renală, iar ureterostomia cutanată contribuie semnificativ la supurația grefei, astfel că a recomandat ureterostomia transureterală.

Prima transplantare renală umană a fost executată de Jaboulay (1906), care a suturat vasele renale ale unui rinichi de porc pe vasele brahiale, la plica cotului, unei paciente în vîrstă de 48 de ani, suferind de nefrită cronică uremică și hipertensivă. Rinichiul grefat a produs mari cantități de urină în primele două zile, dar a treia zi vasele renale s-au trombozat. Al doilea caz a fost tot o femeie, căsectică, probabil cu pionefroză fistulizată, căreia i-a transplantat tot antebrahial un rinichi de capră, care a funcționat de asemenea două zile, trombozîndu-se în cea de-a treia. Subliniind că tromboza vaselor renale survine mult mai repede în caz de heterotransplantare decît în cazurile cu autotransplant renal, Jaboulay a făcut un mare pas înainte față de antecesorii săi, prin recunoașterea încă indistinctă între fenomenele consecutive hetero- și autotransplantării viscerale. În același sens se înscriu lucrările lui Unger (5), care în 1910 insistă asupra trombozei vasculare care distruge rinichiul grefat la receptori de altă specie, făcînd un nou pas în recunoașterea crizei de rejecție acută ca fenomen de incompatibilitate imunologică tisulară.

A doua decadă a acestui secol a fost mai săracă în realizări, deoarece atenția cercetătorilor a fost îndreptată mai mult asupra influenței secționării nervilor și limfaticelor rinichiului grefat, apreciată drept cauză a destrucției grefei, atît în cazul homografelor cît și a autografelor (Mann și Williamson, citați de Han (6)).

Prima allografă umană aparține chirurgului ucrainean Voronov (7), care, în 1933, a grefat un rinichi prelevat de la un bărbat de 60 de ani, decedat prin traumatism craniocerebral, la 6 ore după moarte, unei femei de 26 ani intoxicată voluntar cu biclorură de mercur. Grefa a produs urină timp de 24 de ore și a fost excizată a doua zi postoperator din cauza suprimării funcției. Cu acest prilej, autorul subliniază importanța blocării sistemului reticuloendotelial pentru a mări gradul de acceptare a homografei mai ales că în cazul relatat, perechea interesată avea grupe sanguine majore diferite.

Inter arma silent musae! Dar nici științele nu se simt în largul lor, astfel că în perioada pre- și interbelică nu s-au făcut progrese mari sau cel puțin nu au fost comunicate.

Totuși, în 1945, Hufnagel, Landsteiner și Hume au transplantat un rinichi de cadavru pe vasele brahiale ale unei paciente cu necroză tubulară *postabortum*, obținînd pentru două zile diureză importantă, care a permis depășirea fazei anurice și salvarea

Scanned with OKEN Scanner

bolnavei, grefa fiind ulterior îndepărtată. Deşi acest colectiv lucrase mulţi ani în transplantarea experimentală ei au efectuat acest prim „experiment“ uman aproape pe furiş, într-un fund de coridor spitalicesc, la lumina lanternelor, obţinînd astfel primul succes clinic, care va deschide decada marilor realizări în domeniul transplantării renale.

Peste cîţiva ani, în 1951, sub modestul titlu de „încercări de grefă renală“, Küss (8) publică cinci cazuri de allotransplantare umană, dintre care unul a funcţionat două luni. Grefa renală a fost plasată în fosa iliacă şi revascularizată prin artera hipogastrică a donatorului, dar derivaţia urinară a fost tot uretrostomia cutanată.

Deşi problemele imunologice nu au fost abordate, s-a recunoscut importanţa compatibilităţii grupelor sanguine între donator-receptor şi s-a administrat ACTH pentru „a opri producţia de anticorpi împotriva rinichiului grefat“.

Un an mai tîrziu, în 1952, la Spitalul Necker din Paris, în Clinica de Nefrologie condusă de Jean Hamburger, trei chirurgi (L. Michon, N. Oeconomos şi J. Vaysse) au recoltat rinichiul stîng de la o donatoare voluntară şi l-au transplantat fiului ei de 16 ani, care îşi zdrobise singurul rinichi pe care-l avea căzînd de pe o schelă. Între ei exista compatibilitate totală de grup sanguin major şi de 6 aubgrupe eritocitare, dar alte studii imunologice nu s-au făcut. Rinichiul grefat a funcţionat satisfăcător 22 de zile, după care funcţia lui a încetat brutal, cu tabloul complex care mai tîrziu va fi descris ca rejecţie acută.

Deşi incomplet înţelese, problemele imunologice ale receptorului legate de grefarea organului străin începeau să se contureze tot mai distinct. În imposibilitate de a le controla, atenţia experimentatorilor s-a concentrat în această perioadă cu deosebire asupra pacienţilor fără probleme de acest fel, respectiv asupra gemenilor univitelini, deci genetic şi imunologic perfect compatibili.

În 1954, Murray, Merrill şi Harrison (9) au început la Boston un program de transplantare renală efectuînd în următorii 4 ani, 7 transplantări între gemeni identici, obţinînd 6 succese totale şi un eşec (pacientul a decedat după 4 luni prin afectarea rinichiului transplantat de către maladia iniţială a receptorului). Remarcăm că la acest grup de bolnavi s-a recurs la tehnica devenită clasică pentru transplantarea renală, grefa fiind plasată în fosa iliacă, pe artera hipogastrică, respectiv vena iliacă externă şi implantarea ureterului în vezica urinară.

Este curios că, în aceeaşi perioadă şi în acelaşi spital (Peter Bent Brigham), grupul condus de Hume a continuat seria allotransplantărilor umane, dar cu plasarea rinichiului la rădăcina coapsei, pe vasele femurale şi derivînd ureterul la piele. Cele 6 cazuri au fost publicate în 1959 (10) cu 3 succese parţiale şi 3 eşecuri, ajungîndu-se la concluzia că administrarea de ACTH receptorului contribuie şi grăbeşte distrugerea prin infecţie a grefei renale.

Din relatarea de pînă aici a rezultat contribuţia imensă pe care colectivul medical de la Peter Brigham Hospital (Harvard Medical School, Boston) prin Merrill, Murray, Hume, Harrison şi alţii, a avut-o în trecerea transplantării renale din faza experimentală în faza clinică, la care se adaugă contribuţia de aceeaşi valoare a Spitalului Necker, prin Hamburger şi Küss. A rezultat, deasemenea, că problemele tehnice, legate de revascularizarea organului grefat şi a derivaţiei urinare au fost satisfăcător rezolvate, dar că problema cea mai importantă, a intoleranţei imunologice şi

BIBLIOTECA JUDEŢEANĂ

Scanned with OKEN Scanner

rejecției grefei de către organismul receptor, rămîne în continuare deschisă.

Începutul imunologiei de transplantare precede cu mult transplantarea propiu-zisă și poate fi legat de lucrările publicate de Landsteiner (11) în 1901, în care a descris fenomenele de aglutinare ale sîngelui uman normal, punînd astfel bazele științifice ale diferențierii grupelor sanguine și ale transfuziei de sînge și, prin descrierea alloantigenelor, apropiindu-se de înțelegerea procesului de rejecție în transplantare.

Multă vreme acest proces a fost considerat inexorabil, astfel că în 1930, Loeb afirma că transplantarea între ființe umane nu va fi niciodată posibilă (informație reluată din prefața scrisă de Murray la cartea *Renal Transplantation*), uitînd de cazurile publicate de Padgett, în 1920, referitor la transplantele de piele reușite între donator-receptor identici genetic, pentru tratamentul arsurilor.

Studiul grefelor de piele a fost reluat în 1923 de către Holman (citat în 12), care, lucrînd sub conducerea — încă de atunci celebrități chirurgicale — lui William Halsted și Harvey Cushing, a presupus că distrugerea pielii grefate pe suprafața arsă se face printr-un proces imunologic a cărui natură rămîne de elucidat.

Nu dorim să descriem în amănunt cum s-a desfășurat această superbă aventură a cunoașterii umane, dar între anii 1925 și 1950, a devenit evident, după cum se exprimă alt monstru sacru al chirurgiei, Francis Moore, că țesutul transplantat conține antigeni care provoacă la noua gazdă un răspuns imunologic, caracterizat prin anticorpi, care invadează grefa și o suprimă.

Obligația de a plăti tribut de recunoștință celor care au contribuit semnificativ la succesele terapeutice realizate astăzi, ne impune să menționăm cîteva borne kilometrice pe drumul parcurs de imunologia transplantelor:

• În 1937 Gorer (13) lucrînd pe șoareci puri genetic și pe descendenții acestora, a descoperit că procesul rejecției grefelor tumorale este dirijat de cîteva gene dominante și a izolat prin metode serologice primul antigen de histocompatibilitate.

• După ce în 1943, Medawar (14) crezuse că criza de rejecție este mediată humoral el revine peste un an (15) și descrie rejecția grefelor cutanate (*first-set* și *second-set*) nu ca un proces local, ci ca unul imunologic provocat de un factor care nu circulă în ser. Aceasta ar constitui prima aluzie la mecanismul celular al reacției imune în allotransplantare, ipoteză confirmată de Mitchinson (1950, citat Murray) care reușește transferul pasiv de imunitate prin ganglioni limfatici și nu prin ser.

• Obținerea de către Snell a unei sușe de șoareci izogenici a permis lui Billingham, Brent și Medavar descrierea toleranței imunologice cîștigate (citat Murray).

• De acum imunologia de transplantare se dezvoltă rapid. În 1952 Dixon demostrează la iepuri că iradierea cu raze X determină depresia reacțiilor imune, ceea ce îl determină pe Dempster din Londra să propună metoda în tratamentul grefelor umane, ceea ce Merrill a și făcut, antrenînd și pe Hamburger să procedeze la fel (cit. Hamburger, 16). Acești ultimi doi reputați nefrologi sînt inițiatorii cobaltoterapiei generale ca metodă de inducere a depresiei medulare la receptorii de grefă renală.

• Tratamentul imunosupresor se va îmbogăți repede cu derivații de 6 — mercaptopurină (Schwartz și Dameshek, 1901) și Azothioprină (Schwartz, Calne, Murray), ceea ce va permite extinderea transplantărilor renale la perechi fără similarități genetice. La

Scanned with OKEN Scanner

această achiziție terapeutică s-au adăugat criteriile propuse de J. Dausset pentru selecția imunologică a donatorului, astfel că interesul pentru allotransplantarea renală s-a extins rapid, interes materializat prin înființarea a numeroase echipe de cercetători și practicieni, care s-au dedicat grefării rinichiului, ceea ce a dus în 1966, nu numai la înființarea Societății Internaționale de Transplantare, de către John Converse și Felix Rapaport, dar și la creșterea numărului de transplante, care astăzi se cifrează la sute de mii.

O trecere rapidă în revistă ca aceasta pe care o facem omite în mod inevitabil nume și locuri intrate definitiv în istoria transplantării renale.

Teoria selecției clonale propusă de Burnet, himerismul natural descris la viței gemeni de Owen, himerismul grupelor sanguine la gemeni umani observat de Dunsford, puii de găină ai lui Longmire, care tolerau grefa de piele numai dacă grefarea se făcea în prima zi de naștere, a doua criză de rejecție a lui Medawar, șobolanul tolerant al lui Woodruf, numerosul grup de cercetători ai imunosupresiei artificiale, serul antilimfocitic (Woodruf), ciclosporina A (Borel și Calne), sînt numai cîteva trepte din drumul lung al zilei de ieri pînă astăzi în transplantarea renală.

Istoria medicinii cunoaște multe cazuri de abnegație în cercetarea științifică, mergînd uneori pînă la riscul vieții. Nu puțini sînt cercetărorii care, devorați de curiozitatea științifică, fără ostentație și fără să aștepte nimic altceva decît probarea unui punct de vedere, s-au transformat în propiul, „animal" de experiență". Este locul să amintim aici gestul superb al lui John Merrill, nefrologul cu alură de senior, cum l-a descris Hamburger, care studiind grefa „albă" umană s-a imunizat cu fragmente de leucocite. A lipsit foarte puțin să-și piardă viața, cînd a trebuit să fie transfuzat cu sînge, cu ocazia unei plastii de șold.

Începuturile transplantării renale în țara noastră sînt în mod firesc legate de organizarea și perfecționarea diagnosticului și tratamentului insuficiențelor renale.

Cunoaștem foarte puțin despre ceea ce s-a întîmplat înainte de anul 1953, atît datorită informației mele insuficiente, dar poate și din cauză că pînă atunci nu se făcuse prea mult. Din perioada studenției nu ne reamintim decît influența benefică a perfuziei de glucoză și prînzul de protecție al lui Borst (cuburi de unt cu zahăr), din care n-a rămas decît ideea scăderii catabolismului proteic prin asigurarea unei rații calorice glucido-lipidice corespunzătoare. Se credea atunci că infiltrațiile novocainice ale pediculului renal întrerup reflexele anurigene și au acțiune benefică asupra circulației renale, iar gesturile active terapeutice se reduceau la sonda ureterală și mult controversata decapsulare renală.

Deși difuzibilitatea ureei sanguine prin membranele semipermeabile ale organismului a fost descrisă încă de Claude Bernard, ideea dializei gastrointestinale ca posibilitate terapeutică în stările uremice s-a materializat în clinica umană abia în anul 1930.

Faptul că în 1931 s-a executat la noi în țară prima dializă gastrică în acest scop, de către Vlădescu, Simici și Popescu, dovedește cît de ancorați în realitatea medicală a lumii lor erau predecesorii noștri.

În anul 1953 semnatarul acestor rînduri a devenit parte din colectivul medical al spitalului care atunci era pămîntul făgăduinței urologice chirurgicale. Numele spitalului se confundă cu numele celui care l-a zidit și i-a dat personalitate timp de o viață ! Și invers ! — profesorul Th. Burghele !

Scanned with OKEN Scanner

Anul 1953 era în acelaşi timp şi anul marilor realizări în reanimarea bolnavului chirurgical, astfel că tinerii chirurgi de atunci s-au văzut orientaţi către domenii de cercetare inedite, care ni s-au părut la vremea respectivă fie inaccesibile pregătirii noastre, fie nepotrivite activităţii chirurgicale. Aveam însă un şef prea mare pentru noi şi a trebuit să ne conformăm: Constantin Blaja s-a apucat de studiul şi realizarea reanimării hidroelectrolitice, Dinu Dimitriu de cercetări asupra hipertrofiei compensatoare a rinichiului restant, Dragoş Momiceanu despre sindromul umoral în implantările uretero-colice şi subscrisul despre insuficienţa renală. Peste ani de zile aveam să recunoaştem jenaţi, că şeful nostru a avut dreptate.

Pînă în anul 1957 la Panduri tratam insuficienţele renale prin dializă intestinală.

La sugestia profesorului Burghele, dr. Blaja C. a preluat ideea lui Hamburger, care la rîndul lui a luat-o de la Goudsmitt (1941), care la rîndul lui şi-a reamintit de ceea ce Landsberg şi Szenkier au făcut la iepuri în 1930.

Rezultatele au fost slabe pe plan terapeutic, aşa că în teza publicată ca monografie în acel an, pledam împotriva acestei metode de dializă extrarenală, care, la eficacitatea epuratorie redusă, adaugă riscul mortal al edemului pulmonar, prin retenţie sodică.

Acest risc l-a determinat pe Twiss să exclusă operator din circulaţie un segment ileal de aproximativ 25—30 cm, să-l aducă cu cele două capete la piele şi să execute perfuzia intestinală prin acest conduct.

Rezultatele au fost de aşa natură, încît perfuzia intestinală a fost scoasă din rîndul procedeelor terapeutice. A mai fost încercată în 1956, cu rezultate neconcludente, de către regretatul profesor P. Sîrbu.

Tot în acea perioadă, sub acelaşi impuls necruţător, am încercat dializa peritoneală, devenită metoda terapeutică acceptată în urma eforturilor lui Grollman (1951), deşi prima dată fusese aplicată la om de Putnam şi Ganter în 1923. Am efectuat-o sub forma irigaţiei peritoneală intermitente, puncţionînd cavitatea peritoneală la fiecare şedinţă, cu rezultate foarte promiţătoare, dar cînd s-au terminat cele 1 000 de flacoane de Peritofundin, s-a terminat şi procedeul, deoarece nu am putut obţine un lichid de irigaţie satisfăcător din producţia internă.

Această decadă a fost totuşi fertilă, deoarece nefrologia românească a început să prindă contur şi să-şi definească personalitatea de disciplină medicală de sine stătătoare prin lucrări de anvergură, cum sînt monografiile semnate de reputaţi profesori ai medicinei noastre, ca C.C. Dimitriu, Zosin.

Progresul realizat era mai ales de cunoaştere, de investigaţii, de precizare a cadrului urologic şi de tratament medical, în care regimul hipercaloric, hipoproteic şi asigurarea libertăţii căilor de excreţie extrarenală erau singurele posibilităţi cu eficacitate terapeutică recunoscută.

Considerăm anul 1959 ca an de cotitură în tratamentul insuficienţelor renale în ţara noastră. El este marcat de înfiinţarea primului centru de hemodializă de la noi, iniţiat şi organizat de profesorul Th. Burghele la Spitalul Panduri din Bucureşti care a achiziţionat un rinichi artificial cu tambur rotativ tip Kollf, model Necker. Deoarece aparatul a venit fără instrucţiunile necesare, iar la vremea respectivă nu era posibilă nici o formă de şcolarizare, l-am asamblat şi pus în funcţiune recurgînd la fotografia —reclamă de pe ambalaj, puţină imaginaţie şi mult noroc, astfel că 4 luni după

Scanned with OKEN Scanner

sosirea lui, la 7 aprilie 1959, bolnavul D.C., suferind de nefroangioscleroză uremică și hipertensivă, devenit anuric în urma unui episod acut pulmonar, a fost dializat, reușind să depășească faza critică.

Am început, așadar, în mod paradoxal cu o insuficiență renală cronică, pentru că următorii mulți ani ne-am preocupat în exclusivitate de cazuri acute, cele mai multe prin necroze tubulare septico-toxice postabortum, traumatice, transfuzionale, postoperatorii etc. Am făcut și un mic film despre desfășurarea primei dialize și la 7 mai, același an, l-am prezentat în fața amfiteatrului arhiplin de la Spitalul Colțea, în care, din lumea medicală cunoscută a Capitalei nu a lipsit decît profesorul Burghele.

A venit apoi, tot la Panduri, rinichiul artificial cu „melci" (prima generație de Travenol) și ulterior unul asemănător ,pe care îl denumea aparatul Freiburg. Se lucra atunci în circuit vascular veno-venos; cu inserarea cateterelor pentru fiecare dializă, fiind sub jurisdicția legii „tot sau nimic".

Pentru uremiile acute amintite, această formă de dializă a însemnat totuși un succes de mare răsunet, astfel că — pentru o anumită perioadă, numeroși bolnavi din țări vecine au fost vindecați în acest centru. Ne-au vizitat, de asemenea, mulți colegi din aceleași țări și chiar tatăl aparatului, mai mult decît celebrul Willem Kollf, care îl imaginase și efectuase prima dializă din lume în 1944. S-a apropiat de aparat, și-a scos haina, și-a suflecat mînecile, m-a invitat să-l montez și să-l pornesc, apoi a declarat: „nu-l cunosc ! este așa de diferit de ceea ce am făcut eu, încît nu mai recunosc nimic." Apoi ne-a vorbit la Facultatea de medicină despre inima mecanică !

Următorul rinichi artificial a fost instalat în 1960, în Clinica de nefrologie de la Cluj, al treilea la Spitalul de urgență din București, al patrulea la Ploiești, după care monopolul Pandurilor s-a terminat în mod firesc și hemodializa s-a extins, intrînd ca procedeu de elecție în tratamentul uremiilor în țara noastră, dar niciodată cît ar fi fost necesar.

De fapt, hemodializa s-a perfecționat mult în decada a VI-a, au apărut noi tipuri de aparate, s-a trecut la ultafiltrație și hemoperfuzie, *shunt*-ul Scribner a simplificat enorm accesul vascular, iar fistula arterio-venoasă Cimino-Brescia a fost primul pas important spre dializa-program.

Desigur, de-a lungul anilor, am dializat și bolnavi cronici, dar programul important pentru tratamentul acestora a fost reprezentat de organizarea și darea în funcțiune a primului centru de dializă cronică, la Spitalul Carol Davila, condus de prof. N. Ursea. Au urmat Centrul de la Timișoara, condus de prof. N. Mănescu și cel de la Cluj (prof. Manasia), astfel că astăzi, aproape fiecare capitală de județ are posibilitatea de a efectua hemodialize, în multe locuri folosind cea mai modernă aparatură, pe care noi o vedem în pliantele de reclamă ale caselor producătoare.

Considerăm că la noi în țară hemodializa a constituit premiza necesară care a creat condițiile trecerii la transplantarea renală în clinica umană în două moduri: prin pregătirea receptorilor potențiali de a suporta un act operator important și de a-i menține în viață în așteptarea donatorului și, prin susținerea metabolică în perioada de necroză tubulară ischemică postoperatorie a grefei provenind de la cadavre (fără a mai vorbi de posibilitatea reîntoarcerii în program de dializă cronică a celor cu rejecție ireversibilă).

În anii 1963—1964, am făcut cercetări experimentale împreună cu Miles Fox, la Leeds — Anglia și l-am asistat pe F. Raper, urolog de mare pres-

Scanned with OKEN Scanner

tigiu chirurgical, efectuînd transplante renale umane cu rinichi de cadavre. Pregătirea căpătată aici a fost hotărîtoare şi mi-a permis ca, reîntors la Clinica Panduri, să începem programul nostru de allotransplantări canine cu reuşite nesperate. Împreună cu Petrică Georgescu, Dorin Nicolescu şi Mihai Neagoe, ajunşi ulterior profesori şi şef de secţie, am recurs atunci la programul experimental cel mai apropiat transplantării umane, care consta în nefrectomie bilaterală la cîinele receptor, urmată — în aceeaşi şedinţă operatorie, de allografă renală în fosa iliacă dreaptă, cu implantarea ureterului în vezica urinară. Donatorul a fost un alt cîine, păstrat în viaţă după nefrectomia unilaterală. Nu s-a făcut nici un test de histocompatibilitate, nefiind posibilă nici măcar tipizarea celor 16 grupe sanguine majore. Imunosupresia era asigurată prin administrarea de Azathioprină — cortizon, iar evoluţia grefonului a fost urmărită prin urografie, arteriografie, renoscintigramă, clereance-uri izotopice şi probe funcţionale. În cartea lui Fr. Moore sînt prezentate fotografiile asistenţilor îngrijitori de cîini transplantaţi, ca un omagiu adus muncii lor anonime, dar esenţiale pentru succesul întreprinderii. N-am avut această prezenţă de spirit, dar nici nu i-am uitat pe Marin şi pe Kati, de la laboratorul experimental din curtea Spitalului Panduri.

A urmat stagiul de la Harvard Medical Faculty, în echipa lui John Merrill şi Joseph Murray (1967), la Boston, care devenise atunci centrul cel mai prestigios al transplantărilor umane. Nu cred că există nefrolog în lume care să nu-şi reamintească numele acestor mari personalităţi ale nefrologiei mondiale, dar tributul de recunoştinţă adresat lor poate veni şi din acest colţ de lume.

Am plecat de acolo cu recomandarea lor de a face cît mai curînd primul transplant la noi, utilizînd donatorul viu cu cea mai bună histocompatibilitate.

N-a fost să fie aşa, nici ca timp, nici ca tipizare, deşi s-au făcut numeroase tentative de organizare.

Alţi ani au trecut, alţi colegi au fost trimişi în străinătate pentru şcolarizare. Mihai Neagoe a făcut o teză despre prezervarea rinichiului pentru transplantarea experimentală, care i-a adus titlul de asistent al unei Facultăţi de Medicină franceze.

Întotdeauna un grăunte de nisip a blocat mecanismul gata să funcţioneze, iar în anul 1975 am părăsit Spitalul Panduri, abandonînd cu regret aripa chirurgicală special pregătită pentru transplantarea renală, copie fidelă a celei existente la *Royal Infirmary* din Glasgow. Ulterior, sălile operatorii au intrat în circuitul chirurgical obişnuit.

Au mai trecut 5 ani de aşteptări şi numeroase tentative de organizare, toate infructuoase. Cei din jurul nostru, care au învăţat hemodializa la noi, ne-au depăşit de mult, s-au afiliat la Asociaţia Europeană de dializă şi transplant şi au intrat în circuitul organizatoric internaţional, beneficiind de stimul ştiinţific şi sprijin material.

La Fundeni am mai făcut un pas important spre allotransplantarea renală (1979) şi anume autotransplantarea renală : la doi bolnavi cu hipertensiune renovasculară am excizat rinichiul stîng din lomba respectivă şi, păstrîndu-i joncţiunea uretero-vezicală, i-am plasat în fosa iliacă, revascularizîndu-l prin anastomoze cu artera iliacă internă, respectiv vena iliacă externă. Rezultatul clinic a fost foarte bun (17).

În afîrşit, la 13 februarie 1980, am efectuat prima allotransplantare renală, tînărului C. Mihai, grefîndu-i în fosa iliacă dreaptă rinichiul stîng al mamei sale. A urmat al doilea trans-

Scanned with OKEN Scanner

plant la 21 februarie, al treilea la 13 martie, al patrulea la 18 martie, al 5-lea la 10 aprilie, al 6-lea la 15 mai, al 7-lea la 22 mai, al 8-lea la 6 iunie, al 10-lea la 26 iunie, toate cu rezultate postoperatorii foarte bune, fără nici o mortalitate. Pînă la sfîrșitul acestui an am mai făcut încă două transplante, apoi am continuat într-un ritm mai lent, ajungînd în 1989 la 27 de transplante. Toate vor fi analizate în detaliu, dar încă de acum subliniem că rezultatele în ansamblu au fost foarte bune, cu viață normală după 8, 9 și 10 ani, sub imunosupresie clasică și nici un deces chirurgical. Au fost, fără îndoială și decepții, care de asemenea vor fi prezentate la locul potrivit, ele fiind legate mai ales de rejecția cronică.

În același an 1980, profesorul Petre Drăgan ne-a vizitat la clinică împreună cu doi chirurgi tineri și ulterior a făcut la Timișoara două transplante renale. Istoria clinică a transplantelor noastre se oprește aici. Ea a demarat foarte greu, s-a dezvoltat la început plină de promisiuni, dar în prezent dă semne de oboseală prematură, deoarece numai cu entuziasmul nu se poate face mai mult.

Și pentru că am ajuns aici, echipa noastră datorează mult Niculinei C., mama primului pacient transplantat, al cărui curaj, determinism, echilibru psihic și optimism fără margini, au risipit ezitările angajării pe acest drum rugos.

Rezumînd, transplantarea renală a parcurs 3 etape distincte: prima a fost etapa tehnică, începută de Carrel experimental, în 1901 și culminînd cu grefele umane reușite cu rinichi de cadavru din anii 1950—1963 (Boston, Paris).

A doua etapă a fost mai scurtă (1954—1966) și se referă la transplantările fără probleme de histocompatibilitate, efectuate între gemenii monozigoți.

În sfîrșit, etapa a treia, în care de fapt ne găsim și astăzi, marchează lupta împotriva rejecției și perfecționarea imunosupresiei.

Deși iradierea globală a animalelor, în 1918, de către Murphy și Taylor, apoi a receptorilor umani în 1957 (Merrill, Hamburger) reprezintă primele tentative de imunosupresie, saltul calitativ a fost făcut în anul 1960, cînd R. Calne a administrat receptorilor de grefe renale 6-mercaptopurine și cortizon, apoi azothioprină.

Actualmente Ciclosporina A și preparatul EK-506 sînt considerate ca cele mai puternice imunosupresoare, deși drogul ideal rămîne încă un deziderat.

S-ar putea ca, în curînd, să înceapă a 4-a etapă, cea în care problemele imunosupresiei vor fi definitiv rezolvate în care conservarea organelor pentru transplantare să devină posibilă pentru perioade de timp irealizabile astăzi sau, pentru a intra în domeniul ficțiunii științifice, cea în care se va realiza un rinichi artificial implantabil sau va fi posibilă xenografa.

În orice caz, trebuie avut permanent în minte, medici și organe de decizie financiară, că la un milion de locuitori sînt necesare aproximativ 65 de transplantări renale pe an!

Bibliografie

1. CARELL, ALEXIS (1902) — The operative technique for vascular anastomoses and transplantation of viscera. Lyon Medicine, 98, 859.
2. ULLMANN, E. (1902) — Experimentelle Nierentransplantation. Viener Klinische Wchsf., 15, 281.
3. FLORESCU, N. (1905) — Recherches sur la transplantation du rein. J. Physiol. Pathol. Gen., 8, 47.

Scanned with OKEN Scanner

2.

Imunologia transplantării

A. POPESCU

A. Noțiuni generale de imunologie

Transplantarea de organe a constituit din cele mai vechi timpuri visul înlocuirii unui organ bolnav cu unul sănătos. Pe la începutul secolului, Carel, Jaboulay și Ullman fac primele încercări de transplantare renală. Rezultatele sînt însă descurajatoare, organele grefate fiind rapid rejectate. Reacția organismului gazdă împotriva grefei a constituit un element care nu a putut fi explicat, iar mecanismul complet necunoscut. Experiențele lui Paul Erlich reprezintă pentru J. B. Murphy (1912) baza pentru dezvoltarea teoriei imunității, dar rolul și mecanismele în transplantarea de organe este încă departe de a fi înțeles.

În ultimii ani, dezvoltarea imunologiei a reprezentat saltul uriaș în înțelegerea și prevenirea fenomenelor care stau la baza transplantelor de organe. Astăzi, după 40 de ani de la primul transplant renal, efectuat în anul 1952, problemele chirurgicale legate de recoltarea, revascularizarea și conservarea grefei au fost deja bine precizate. Totuși, numărul grefelor funcționale la peste 5 ani rămîne încă scăzut, datorită fenomenelor complexe care stau la baza mecanismelor imunologice ale transplantelor de organe, cunoscute sub denumirea de reacție de respingere sau rejet. Cu toate acestea, transplantarea renală a devenit o metodă curentă a terapiei insuficienței renale cronice (IRC). La aceasta, o contribuție însemnată au avut-o în ultimii ani progresele realizate în cunoașterea și aprofundarea imunologiei transplantării. În același timp, dezvoltarea terapiei imunosupresive a permis creșterea supraviețuirii organului grefat prin combaterea reacțiilor imunologice.

Din aceste considerente, prezentarea elementelor principale legate de imunologia transplantării, unele de-abia în ultimii ani precizate, sînt necesare pentru înțelegerea fenomenelor complexe legate, pe de o parte, de reacția de respingere a grefei, iar pe de altă parte, de posibilitatea alegerii organului pentru transplantare.

Deși, din punct de vedere teoretic, termenii de transplant și grefă se deosebesc — primul presupune restabilirea circulației arteriale și venoase, în timp ce al doilea se referă mai ales la implantarea unui țesut fără a fi necesare anastomoze vasculare — practic însă, ambele se folosesc astăzi aproape în același înțeles. Din punct de vedere imunologic trebuie făcute anumite diferențieri care prezintă o importanță deosebită prin mecanismele imunologice pe care le declanșează, respectiv:

- autotransplantarea sau autografa — reprezintă reimplantarea organului

Scanned with OKEN Scanner

în același organism de unde a fost recoltat. Din acest punct de vedere donatorul și primitorul reprezintă aceeași persoană.

• izotransplantarea sau izografa — se întîlnește în cazurile în care donatorul și primitorul au o structură genetică identică, situație destul de rară, ea întîlnindu-se numai la gemenii univitelini (monozigoți).

• homotransplantarea sau alografa — constituie categoria cea mai frecventă și reprezintă efectuarea transplantului la indivizi din cadrul aceleiași specii biologice, dar din punct de vedere genetic neidentici.

• heterotransplantarea sau xenografa este efectuată între specii diferite, cu structuri imunologice total diferite. Aceasta a fost, din punct de vedere istoric, prima încercare de efectuare a unui transplant, în anul 1906, de către Jaboulay, a unui rinichi de porc la un bolnav uremic.

Rezultatele transplantului de organe sînt dependente de reacția imunologică declanșată de contactul organului grefat cu organismul primitorului al cărui sistem imunitar reacționează la tot ceea este străin și care constituie baza imunologiei.

Renoux și Weil (1886) definesc imunologia ca *„studiul fenomenelor imediate și secundare, consecutive introducerii în organismul viu, a unor elemente vii sau inanimate pe care organismul este capabil să le recunoască ca neaparținînd constituentelor proprii"*. Reacția imunitară a fost definită ca *„ansamblu de fenomene de recunoaștere și neutralizare a elementelor străine organismului"*. Astfel, sistemul imunitar a apărut ca o necesitate de apărare a organismului, el reprezentînd principalul element de protejare contra diverselor elemente străine de structura sa genetică.

Răspunsul imunitar are trei caractere fundamentale: este xenofob, specific și posedă memorie.

1. *Răspunsul imunitar este xenofob.* Prin definiție, răspunsul imunitar nu tolerează nici un element care îi este străin. Aceasta înseamnă că agenții imunitari pot face diferențele între „self", elemente constitutive ale organismului căruia îi aparțin și „non self", elemente străine organismului.

2. *Răspunsul imunitar este specific.* Specificitatea reprezintă cel de al doilea caracter fundamental al răspunsului imunitar. Toate substanțele capabile de a declanșa un răspuns se numesc antigene.

3. *Răspunsul imunitar este memorizat.* Acest fapt stă la baza recunoașterii prin păstrarea în memorie a unui antigen cu care anterior a fost în contact. În acest caz, răspunsul imunitar va fi mai rapid și mult mai puternic.

Există două mari tipuri de răspuns imunitar: 1. răspuns imunitar de tip umoral și 2. răspuns imunitar mediat celular.

1. *Răspunsul imunitar umoral* implică producerea de anticorpi care sînt proteine denumite imunoglobuline. Anticorpii circulă în sînge și se leagă specific de antigenul care le-a determinat apariția.

2. *Răspunsul imunitar mediat celular* (sau reacția fără anticorpi circulanți) corespunde unei producții de celule specializate care reacționează specific cu antigenele de suprafață ale celulelor străine. Acest tip de răspuns imunitar joacă rolul principal în reacția imunitară din transplantul de organe. Deși studiate în general separat ca și cînd ar funcționa unul fără altul, există întotdeauna o interacțiune între aceste două sisteme. Răspunsul mediat celular reprezintă pentru imunologia transplantării, elementul esențial care duce la apariția reacției imunologice de respingere a organului grefat.

Scanned with OKEN Scanner

Reacția imunologică declanșată de alogrefă are la bază imunitatea celulară compusă din miliarde de limfocite, prezente în mare număr în sînge și limfă și în țesuturile limfatice specializate : timus, ganglioni limfatici, splină și apendice. Rolul lor în imunitate, atît pentru informație cît și acțiune a fost demonstrat abia în ultimii ani pectiv celule T auxiliare sau *helper* și celulele T supresoare formează celulele regulatoare, ultimele avînd rolul de a frîna sau inhiba rolul celorlalte celule imunocompetente. Limfocitele T citotoxice și limfocitele B sînt direct implicate în imunitatea celulară ; ele formează grupa celulelor efectoare (fig. 1).

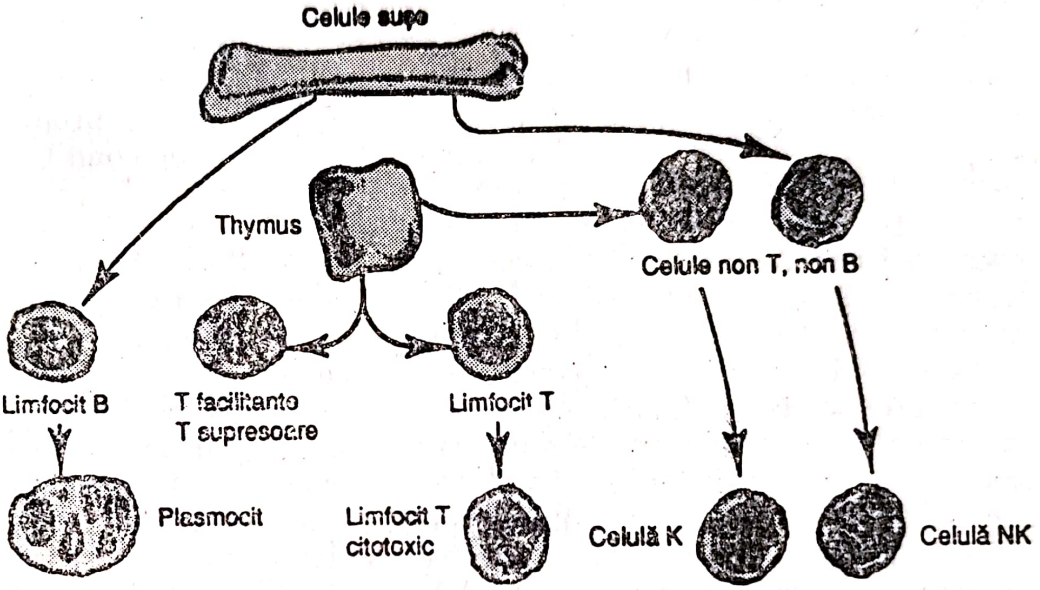


Fig. 1 — Diferitele forme ale populației limfocitare.

(1950), în urma rezultatelor experiențelor obținute prin iradierea totală a animalului și observarea diminuării reacției imunitare a acestuia. Denumite și celule imunocompetente (CIC) produse în mod special de măduva osoasă, sub aparența unei morfologii asemănătoare, reprezintă în realitate un amestec de populație cu funcție, longevitate și specialitate diferite.

În 1960, Graves și colab. au demonstrat că cele două principale tipuri de răspuns imunitar au loc prin intermediul diferitelor forme de limfocite : limfocite T și B. Limfocitele T care se dezvoltă în timus sînt responsabile de imunitatea mediată celular. Limfocitele B, care la mamifere se dezvoltă din măduva osoasă, produc anticorpi. În realitate, rolul principal îl dețin limfocitele T (timodependente) fie mărind, fie suprimînd răspunsul leucocitelor circulante. Aceste celule numite res-

Limfocitele sînt provenite din celule hematopoetice, măduvă osoasă, bursa lui Fabricius și timus care sînt definite ca organe limfoide centrale, iar altele circulă prin sînge spre țesuturile limfoide periferice, în principal ganglioni, splină etc.

Cea mai remarcabilă caracteristică a sistemului imunitar este că el poate răspunde la numeroși antigeni diferiți. Pentru fiecare antigen nu există decît un mic procentaj de limfocite capabile să reacționeze, fapt demonstrat încă din 1900 în lucrările lui Erlich, care a dovedit că fiecare celulă are pe suprafața sa receptori specifici, care îi permit să recunoască antigenul. În 1950, Burnet a dezvoltat teoria selecției clonale. Aceasta se bazează pe faptul că în timpul dezvoltării, fiecare limfocit este determinat să reacționeze cu un agent particular. Celula realizează

Scanned with OKEN Scanner

această funcție printr-un receptor proteic de suprafață care fixează specific antigenul — care induce multiplicarea și diferențierea sa. Termenul clonal provine din faptul că sistemul imunitar este compus dintr-o mulțime de familii celulare diferite sau clone, fiecare constituită din limfocite T sau B, descendente dintr-o sursă comună, ca urmare, fiecare celulă a unei clone are aceeași specificitate antigenică (determinare antigenică). În același timp, moleculele care se leagă specific pe astfel de legături antigenice, dar nu pot produce un răspuns imunitar sînt numite haptene. Haptenele sînt în general mici molecule organice, prea mici pentru a produce singure un răspuns, ele vor deveni antigenice numai dacă sînt cuplate cu macromolecule. Majoritatea antigenelor au o varietate de determinante antigenice care stimulează producția de anticorpi sau răspunsul celulelor T. Unele determinante sînt mai imunogenice decît altele (antigene majore), de aceea se numesc imuno-dominante.

ferite pentru determinant. Totuși un antigen care activează numeroase clone nu va stimula decît o infimă fracție a populației limfocitare totale. După majoritatea imunologilor, ceea ce diferențiază aceste două categorii de limfocite, cele care reacționează sau cele care nu reacționează, este faptul că primele sînt timodependente, iar celelalte nu sînt. După lucrările lui Miller, rolul timusului în maturarea celulelor limfoide este important prin influența sa hormonală, o anumită proporție de limfocite fiind puse în condiția de a reacționa cu antigeni specifici (*thymus-processed*). Limfocitele nontimodependente vor fi totuși capabile de a deveni celule active (celule efectoare), dar numai în cooperare cu celulele timodependente.

Majoritatea limfocitelor B și T recirculă continuu între sînge și organele periferice. De exemplu, într-un ganglion limfatic limfocitele părăsesc circulația sanguină și se inserează între celulele endoteliale, după ce au traver-

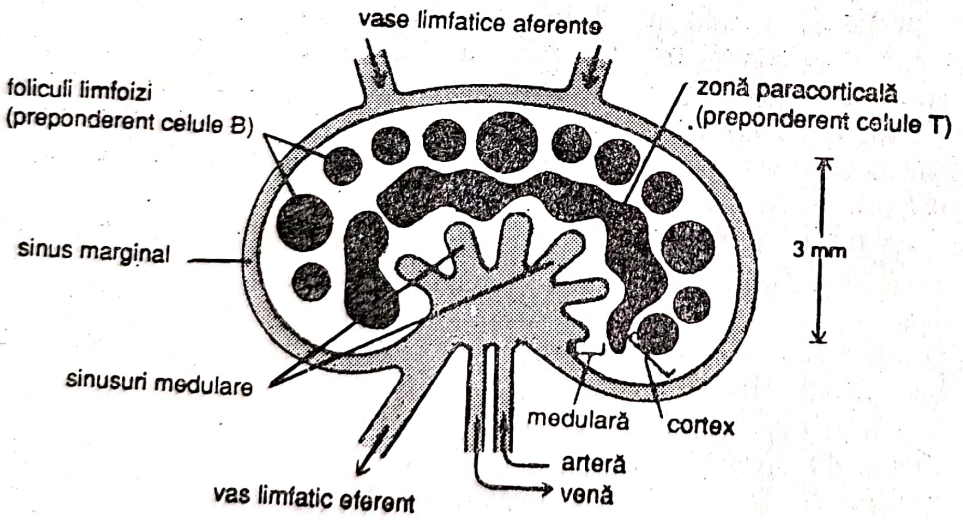


Fig. 2 — Ganglion limfatic. Circulația celulelor imunitare.

Într-un sistem care funcționează prin selecție clonală, chiar un simplu determinant antigenic va activa în general numeroase clone diferite, fiecare dintre ele inducînd o poziție de combinații antigenice cu afinități di-

sat ganglionul; ele se acumulează în vasele mici limfatice care părăsesc ganglionul și se racordează la alte vase limfatice de la alți ganglioni vecini (fig. 2). Trecînd prin vase din ce în ce mai mari, ele se duc în final în

Scanned with OKEN Scanner

canalul toracic din care se vor întoarce din nou în circulația sanguină. Această continuă recirculare asigură nu numai contactul între antigen și limfocitele apropiate, dar va permite în mare măsură întîlnirea cu limfocitele specializate. Recircularea limfocitelor depinde de contactul specific între suprafața celulelor limfocitare și suprafața celulelor endoteliale care formează micile venule (venulele post-capilare) de care, tranzitoriu, ele pot adera. Anticorpii monoclonali care se leagă de suprafața limfocitelor sînt capabili de a inhiba capacitatea lor de legătură la celulele endoteliale favorizînd recircularea lor.

În fine, teoria selecției clonale oferă o bază pentru înțelegerea răspunsului imunitar mediat celular. În țesutul limfoid periferic, celulele T și B se află în trei stadii de maturație, denumite; celule virgine, celule cu memorie și celule efectoare. Cînd celulele limfocitare virgine intră în contact pentru prima oară cu un antigen, unele sînt transformate în celule efectoare. Celulele T declanșează răspunsul imunitar mediat celular, iar celulele B efectoare vor secreta anticorpi. Altele sînt stimulate și se diferențiază în celule cu memorie care la cel de al doilea contact cu antigenul vor urma să devină celule efectoare. Celulele cu memorie au o durată de viață mai mare, ele recirculă între sînge și limfă, iar fiecare celulă este capabilă să reacționeze mult mai rapid la antigene decît celulele virgine.

Limocitele T și imunitatea mediată celular. Astăzi este binecunoscut faptul că reacțiile imunitare mediate celular au la bază răspunsurile limfocitelor T la antigenele specifice. Celulele T diferă de celulele B în anumite puncte esențiale: 1) celulele T acționează în același timp distrugînd direct celulele străine și contribuie la stimularea celulelor efectoare B și macrofage; 2) Celulele T efectoare și regulatoare interacționează cu celulele pe care le distrug sau reglează acțiunea lor. Celulele B, dimpotrivă, secretă anticorpi care acționează în continuare; 3) Celulele T recunosc antigenul în asociere cu un complex de gene numit complex major de histocompatibilitate (CMH). Cea mai importantă diferență între recunoașterea antigenului de către celulele T și B o constituie faptul că celulele T sînt activate numai cînd ele intră în contact cu o altă celulă. Receptorii antigenici nu există decît sub forma receptorilor legați de membrană. De abia în 1983, receptorii proteici au putut fi identificați pentru prima dată și a fost posibilă cultura de clone pure de celule T specifice unui antigen și producerea, astfel a unui număr mare de celule T purtătoare ale aceluiași receptor. Aceasta a făcut posibilă producerea de anticorpi monoclonali contra celulelor clonale cu anumită specificitate.

Existența diverselor tipuri de celule T explică varietatea răspunsurilor imunitare: celule T citotoxice, celule T auxiliare sau *helper* și celule T supresoare. Împreună cu celulele B, celulele T citotoxice sînt principalele celule efectoare ale sistemului imunitar. Celulele T auxiliare și celulele T supresoare sînt considerate împreună celule T regulatoare.

În fine, existența limfocitelor *non* B, *non* T *natural killer* (NK), care sînt probabil identice celulelor K (fig. 3) pot distruge spontan și nespecific celulele în absența anticorpilor. Mecanismul utilizat de celulele T citotoxice și celulele NK pentru distrugerea țintelor este puțin cunoscut.

Moleculele complexului major de histocompatibilitate (CMH) determină rejetul grefei de organe.

Scanned with OKEN Scanner

În cursul anilor 1950, experiențele de grefă de piele între diferite specii de șoareci au demonstrat că rejetul grefei este un răspuns imunitar contra antigenelor străine situate pe suprafața celulelor grefate. Mai tîrziu s-a dovedit că aceste reacții se efectuează esențial prin intermediul celulelor T care sînt dirijate față de antigenele străine de către glicoproteinele de suprafață numite molecule de histocompatibilitate care au fost denumite complex major de histocompatibilitate (CMH). Descoperite mai întîi la șoareci, au fost numite antigene H-2. Mai tîrziu au fost descoperite și la om și denumite antigene HLA (antigene asociate leucocitelor umane, *human-leucocyte-associated antigens*) deoarece au fost puse în evidență pe leucocite.

Sînt de remarcat trei proprietăți esențiale ale moleculelor de CMH: prima — ele reprezintă elementul principal al reacțiilor de rejet mediate celular; a doua — o fracțiune de celule T extrem de mică 0,1% răspunde la un antigen străin; cea de a treia — există un număr mare de *locus*-uri, ceea ce determină un polimorfism important ce arată că într-un spațiu anumit există un număr mare de allele (diferite forme ale aceleiași gene). Din acest motiv și pentru că fiecare individ posedă mai multe *locus*-uri este foarte dificil de a găsi o concordanță între donatorul și primitorul de grefă, exceptînd cazurile gemenilor identici genetic.

CMH este format din două clase principale: Clasa I (A, B, C) și Clasa II (DR, DP, DQ), fiecare cuprinzînd un grup de glicoproteine de suprafață celulară și două grupe de gene legate care formează împreună CMH, situate pe brațul scurt al cromozomului 6.

Moleculele complexului major de histocompatibilitate (CMH) sînt foarte polimorfe și sînt implicate în recunoașterea imunologică.

Antigenele din clasa I HLA au pe suprafața lor o glicoproteină compusă din două lanțuri: lanțul ușor format din B_2-microglobulină și lanțul alfa, greu, format din $alfa_1$, $alfa_2$, $alfa_3$. Acestea au rolul de a fi recunoscute de receptorii aflați pe celulele T citotoxice.

Clasa II de antigene HLA este formată din peptide cu două lanțuri, fiecare cu cîte două specificități $alfa_1$ $alfa_2$ și B_1, B_2. Acestea sînt recunoscute de celulele T *helper*.

Există probe experimentale care dovedesc rolul jucat de moleculele din cele două clase în ghidajul limfocitelor T *helper* și celulele citotoxice spre celulele străine care vor fi distruse printr-o serie de evenimente denumite *antigen presenting cell* (APC).

Pentru realizarea fenomenelor imunologice, limfocitele T auxiliare stimulează proliferarea limfocitelor T prin intermediul unor activatori care lucrează ca mediatori chimici locali. Cei mai importanți sînt interleukinele 1 și 2. În același timp majoritatea celulelor B au nevoie de celulele T auxiliare pentru a reacționa cu antigenul, fenomen care se realizează prin același mecanism de secreție al interleukinelor (1—6). Acțiunea facilitantă a celulelor T auxiliare nu este limitată la limfocite. Celulele T auxiliare, atunci cînd sînt stimulate prin antigen, secretă deseori alte interleukine cum este interferonul-gamma care atrage macrofagele, le activează și mărește efectul lor de fagocitoză.

Este cunoscut faptul că celulele T auxiliare și T supresoare controlează împreună activitatea celulelor B și T citotoxice care reprezintă principalele elemente efectoare ale sistemului imunitar. În timp ce celulele T auxiliare acționează direct pe celulele efectoare, celulele supresoare acționează de fapt

Scanned with OKEN Scanner

indirect inhibînd celulele T auxiliare, diminuînd procesele imunologice (fig. 3)

Este probabil că celulele T supresoare joacă un rol principal de susținere al proceselor imunologice, ele neintervenind decît atunci cînd mecanismul primar clonal eșuează.

imunitar (Ir) și că răspunsul la diferite antigene este controlat de gene Ir diferite

Parck și Good consideră că în componența CMH există trei mari categorii de gene care caracterizează acest sistem major de histocompatibilitate:

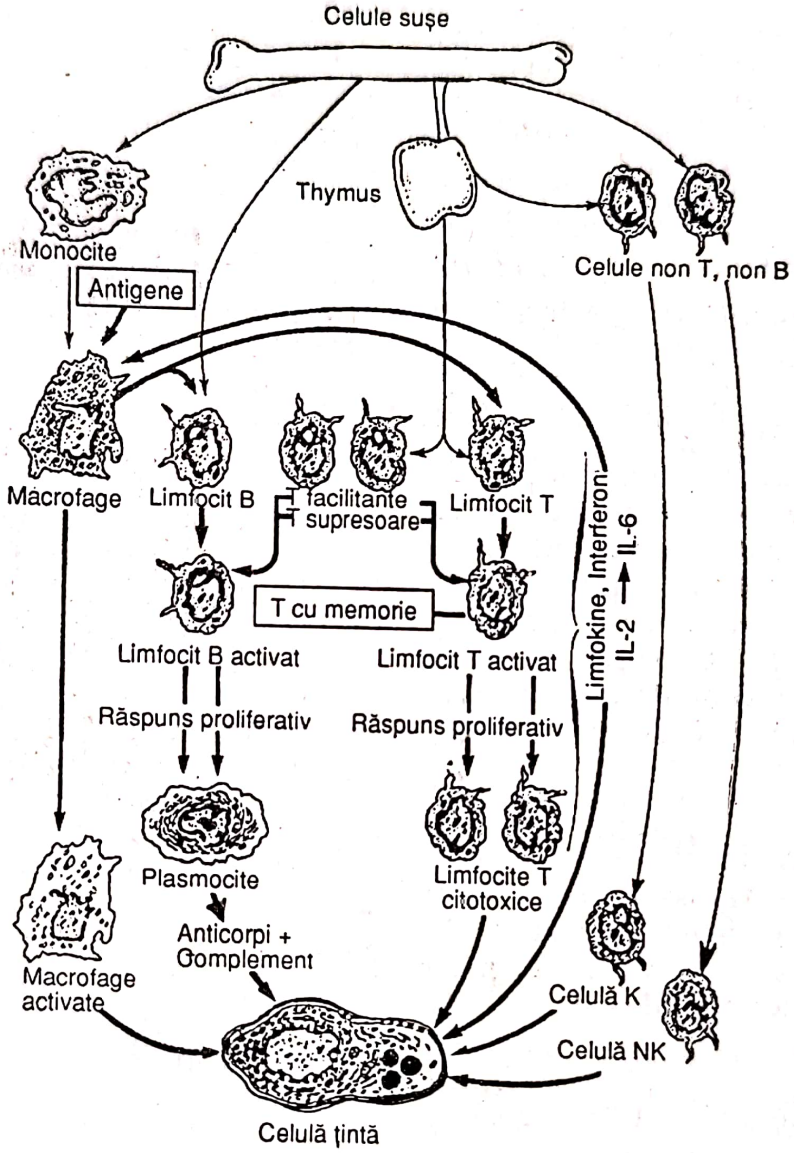


Fig. 3 — Cele trei faze ale răspunsului imunitar.

De altfel, răspunsul imunitar la introducerea unui antigen este uneori deosebit de puternic, iar alteori absent. Studii genetice au demonstrat că posibilitatea de a răspunde la un antigen este controlată de o genă de răspuns

Genele H, care controlează răspunsurile imune față de antigenele celulare.

Genele Ia sînt responsabile de formarea antigenelor de suprafață localizate pe limfocitele B.

Scanned with OKEN Scanner

Genele Ir care controlează răspunsul celulelor T citotoxice și efectele lor în rejetul de grefe sînt localizate în clasa I a CMH. Ele controlează răspunsurile imune la antigenele solubile fiind gene care controlează sistemul complement.

Cercetările lui Snell au demonstrat că în afara genelor majore de histocompatibilitate care determină răspunsuri imunologice puternice există și gene minore de histocompatibilitate care determină răspunsuri imune mai slabe. Astfel există, din punct de vedere genetic, indivizi „*non-repondeuri*" la un antigen simplu (în general la un antigen determinant) și invers, indivizi cu răspuns imunitar puternic.

Antigenele complexului major de histocompatibilitate (CMH) alături de antigenele sistemului AOB constituie antigenele de transplantare, ele reprezentînd elementul principal al sistemelor imunologice care duc la reacțiile de respingere a grefelor.

După această scurtă trecere în revistă a unor date principale ale sistemului imunitar, necesare înțelegerii evenimentelor imunologice care se pe-i trec în procesul transplantării de organe, vom încerca să prezentăm unele din secvențele imunologice specifice transplantării renale.

B. Imunologia transplantării renale

Din punct de vedere imunologic, mecanismul de respingere al alogrefelor este generat de conflictul dintre antigenele de histocompatibilitate prezente în grefon și absente la primitor, denumite din acest motiv antigene de transplantare și de sistemul imunologic de supraveghere al primitorului.

I. Antigenele de transplantare

Antigenele de transplantare la om aparțin la două sisteme genetice diferite: cel legat de grupele sanguine ABO și de sistemul HLA.

1. Antigenele sistemului ABO

Antigenele sau aloantigenele sistemului ABO se găsesc pe eritrocite și pe celelalte celule sanguine dar ele pot fi întîlnite și în alte țesuturi și organe.

În sistemul ABO există trei antigene principale: A, B și H, determinate de genele A, B și H. Antigenul H este prezent pe toate eritrocitele indiferent de grupul sanguin. Denumite și aglutinogene pentru că provoacă aglutinarea eritrocitelor în cazul contactului cu anticorpii denumiți aglutinine, antigenele de grup sanguin pot provoca reacții de respingere în transplantarea de organe, dacă nu se respectă regulile de compatibilitate sanguină.

Prezența la 75% din indivizi a antigenelor de grup sanguin (substanțe specifice de grup sanguin) în umori, poate explica apariția rejetului hiperacut în transplantarea de organe în caz de incompatibilitate în sistemul ABO.

2. Antigenele de histocompatibilitate (HC)

Mult timp mecanismul respingerii grefelor a fost considerat ca ținînd exclusiv de grefă, el fiind același indiferent de animalul de experiență sau țesutul grefat. Ideea că antigenele care provoacă reacția de respingere ține de structura individului a căpătat contur în urma unor numeroase experiențe (Little — 1914 și Tyzzer — 1916).

În cazul auto și izogrefelor unde nu există diferențe antigenice între do

Scanned with OKEN Scanner

nator și primitor, nu se înregistrează un răspuns imun. În cazul alogrefelor și mai ales al heterografelor diferențele antigenice între primitor și donator determină un răspuns imun al primitorului împotriva grefei, care duce la respingerea ei. Aceste antigene specifice individului și nu unui organ sau țesut, au fost denumite antigene de histocompatibilitate.

Lucrările lui Gorer, Lyman și Snell au demonstrat existența antigenelor de histocompatibilitate. Descoperite la început la șoareci, au dus la dezvoltarea concepției despre complexul major de histocompatibilitate (CMH) H_2. La om, în 1958, Dausset descoperă primul antigen de histocompatibilitate, antigenul MAC, denumit astfel după inițialele primilor trei subiecți la care a fost identificat. Pus în evidență datorită apariției anticorpilor antileucocitari a fost denumit HL-A (*human leucocytes A*). Importanța acestei descoperiri a fost extraordinară. Ea a dus la posibilitatea analizei serologice a antigenelor de histocompatibilitate, tipajul primitorului și donatorului (grupelor tisulare).

Cu excepția gemenilor adevărați (univitelini) care sînt două exemplare ale aceluiași individ, datorită mozaicului de antigene nu există doi indivizi identic genetic.

Fiecare antigen de transplantare este sub dependența unei gene de histocompatibilitate autozomală și dominantă. Aceste antigene sînt specifice fiecărui individ, fiind însă comune tuturor celulelor organismului ; ele sînt transmise genetic.

La om, antigenele de histocompatibilitate depind de un complex genetic localizat pe brațul scurt al cromozomului șase. Cromozomul este format dintr-un complex de gene. Fiecare genă ocupă o anumită poziție pe cromozom numită *locus*. La un individ, pe un *locus* există o singură genă, determinantă. Pe același *locus* pot exista alte gene care se numesc gene allele. O genă determină un singur antigen. Dar cum pe un *locus* pot exista mai multe gene allele, se explică de ce apar mai multe antigene de histocompatibilitate și de ce posibilitatea găsirii unei identități genetice este practic imposibilă.

Existența antigenelor de histocompatibilitate și caracterul lor mendelian de transmitere a genelor au fost demonstrate de Snell (1948—1953), care a stabilit și legile generale ale transplantării, reguli care au rămas valabile. Cel care însă a reușit să dovedească practic existența antigenelor de histocompatibilitate a fost J. Dausset în 1958, care, cu ajutorul leucoaglutininelor din serul femeilor gravide, pune în evidență sistemul HLA care va deveni elementul principal al recunoașterii existenței grupelor tisulare și rolul lor în evoluția transplantului renal.

În 1971 Dausset demonstra că sistemul HL-A este compus din două *locus*-uri strîns legate pe un autozom :

- *Locus*-ul I. Comportă cel puțin 10 antigene : HL-A 1, 2 3, 9, 10, 11. W_{28} (Da_{15} sau Ba*), Da_{22}, Da_{25}, Ao_{28}. Deoarece doi la sută din gene nu sînt încă serologic detectabile antigenul corespunzător este desemnat prin X_1.
- *Locus*-ul II. Comportă 15 antigene : HL-A 5, 7, 8, 12, 13, W_5 (Da_{20}), W_{10} (BB), W_{14} (Da_{18}, Maki), W_{15} (Da_{23}, DsyD), W_{17} (MaPi), W_{18} (Te_{18}, CM), W_{22} (AA), W_{27} (FgH), Da_{24}, Da_{31} (U_{28}). Trei la sută din gene nu sînt serologic decelate și antigenul corespunzător este desemnat prin X.

Ulterior, sistemului HL-A i s-au descris încă 3 *locus*-uri (A, B, C, D, și DR). Întrucît antigenele care aparțin acestor *locus*-uri au fost descoperite prin intermediul anticorpilor pe care-i determină, se mai numesc „antigene serologic definite, detectabile" sau SD. În aceeași regiune cromozomică au fost puse în evidență alte două gene de care depinde răspunsul imunologic me-

Scanned with OKEN Scanner

diat celular şi care se mai numesc LD (L vine de la limfocit, celula care mediază răspunsul imunologic). Una din aceste gene se află între *locus*-ul I şi III şi se numeşte minoră, cealaltă este situată în afara *locus*-ului al II-lea, este denumită majoră (numele de minor şi de major este în raport cu puterea de stimulare a culturii mixte de limfocite — MLC).

În acelaşi complex genetic, au fost descoperite genele Ir şi Ia.

Genele Ir sau genele de răspuns imunitar sînt cele de care depinde răspunsul sau non-răspunsul imunitar la antigene sintetice. Ele sînt cele care generează receptorii specifici de pe suprafaţa limfocitelor T, de care depinde recunoaşterea antigenelor respective.

Genele Ia sînt responsabile de formarea antigenelor de suprafaţă localizate pe limfocitele B.

J. Dausset, C. Mawas şi colab. au descris recent alte sisteme, independente de sistemul HL-A şi propun să le denumească antigene HL-X.

Din cele de mai sus, rezultă că există un complex genetic al antigenelor de histocompatibilitate. Datorită acestui fapt, determinarea antigenelor HL-A şi cultura mixtă de limfocite furnizează date informative privind succesul grefei, dar în nici un caz certitudinea.

Aşa se explică şi superioritatea unei grefe în cadrul „frăţiei" comparativ cu cea provenită din afară.

În concluzie, complexul genetic care formează sistemul de histocompatibilitate este localizat pe cromozomul 6 şi este alcătuit din mai multe gene :

▷ 3 gene SD situate în cele 3 *locus*-uri — ele sînt responsabile de antigenele serologic detectabile (SD). La om, sistemul HL-A serveşte curent la „tipajul" tisular ;

▷ 2 gene LD situate în apropierea *locus*-urilor şi de care depinde răspunsul mediat celular. Ele sînt responsabile de antigene neserologic detectabile dar capabile să suscite o stimulare a limfocitelor T (se pot detecta prin testul de transformare a limfocitelor în cultură mixtă) ;

▷ gena Ir de răspuns imunitar care generează receptorii situaţi pe suprafaţa limfocitelor T dotate cu proprietatea de a recunoaşte antigenele străine ;

▷ gena Ia care generează receptorii situaţi pe suprafaţa limfocitelor B.

În prezent se cunosc peste 77 antigene tisulare dintre care numai unele antigene sînt clar definite. Mai mult încă, au fost descrise 5 *locus*-uri notate cu literele A, B, C, D şi DR. Cele 77 antigene cunoscute sînt repartizate în cele 5 *locus*-uri după cum urmează : 20 antigene în *locus*-ul A, 33 antigene în *locus*-ul B, 6 antigene în *locus*-ul C, 11 antigene în *locus*-ul D şi 7 antigene în *locus*-ul DR.

După cum se poate constata ultima sistematizare a antigenelor de histocompatibilitate cuprinde cinci *locus*-uri (A, B, C, D şi DR), fiecare cu un anumit număr de antigene. (tabelele I şi II).

Din acest tabel, recent alcătuit de către C. J. Taylor şi adoptat de toate centrele de transplantare, fiecare allelă care este cunoscută este desemnată cu iniţialele *locus*-ului respectiv şi un număr (HL-A-Ag), iar dacă allela este propusă şi în curs de acceptare prezintă înaintea numărului un W (Worshop) (exemplu : HL-A-AW34). Acest lucru dovedeşte că lista allelelor este în continuă creştere prin descoperirea de noi antigene HL-A.

Antigenele de histocompatibilitate sînt aceleaşi pe toate celulele aceluiaşi subiect, concentraţia lor fiind deosebit de ridicată pe suprafaţa leucocitelor, trombocitelor şi celulelor pielii, urmate în ordine descrescîndă de celulele plămînului, ficatului, rinichiului, intestinului şi inimii. Eritrocitele şi membrana bazală glomerulară sînt lipsite de aceste antigene.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

LISTA DE ANTIGENE HL-A ŞI FRECVENŢA LOR GENETICA IN FUNCŢIE DE RASĂ
C. J. TAYLOR, OXFORD 1988

HLA-A	C[b]	O	N
A1	14,2	1,0	8,1
A2	28,9	28,1	17,5
A3	13,2	1,5	6,7
A9[c]			
A23 (9)	1,4	0,1	8,0
A24 (9)	10,3	31,4	4,8
A10			
A25 (10)	2,4	0	0
A26 (10)	3,2	7,2	4,5
Aw34 (10)	0,1	0,3	5,1
Aw66 (10)	0,2	0,5	0,3
A11	6,3	11,7	1,9
A28	4,7	2,1	9,9
Aw68 (28)	—	—	—
Aw69 (28)	—	—	—
Aw19			
A29 (w19)	2,9	0,4	4,9
A30 (w19)	3,5	2,3	11,0
A31 (w19)	2,9	5,2	1,6
A32 (w19)	3,9	0,4	2,3
Aw33 (w19)	1,4	6,0	3,9
Aw74 (w19)	—	—	—
Aw36	0,1	0,1	3,2
Aw43	0	0	1,3
A Blank	0,4	1,7	5,0

HLA-B	C	O	N
B21			
B49 (21)	1,8	0,3	2,3
Bw50 (21)	1,1	0,3	0,6
Bw22			
Bw54 (w22)	0,1	6,7	0
Bw55 (w22)	1,6	2,1	0
Bw56 (w22)	1,1	1,5	0,3
B27	3,4	1,6	1,9
B35	10,5	10,2	7,1
B37	1,6	0,6	1,3
B40			
Bw60 (40)	3,8	6,5	2,3
B5			
B51 (5)	6,2	7,8	1,9
Bw52 (5)	2,0	7,3	0,6
B7	11,5	4,7	12,1
B8	9,6	0,2	5,5
B12			
B44 (12)	12,3	6,0	7,7
B45 (12)	0,4	0,1	2,3
B13	2,9	3,8	1,6
B14			
Bw64 (14)	1,1	0	1,3
Bw65 (14)	2,6	0,2	1,6
B15			
Bw62 (15)	6,1	9,6	2,6
Bw63 (15)	0,7	0	1,9
Bw75 (15)	—	—	—
Bw76 (15)	—	—	—
Bw77 (15)	—	—	—
B16			
B38 (16)	2,5	0,7	1,6
B39 (16)	2,0	0,4	0
B17			
Bw57 (17)	2,9	0,7	2,9
Bw58 (17) d	0	1,2	0
B18	5,5	0,3	4,2

HLA-B	C	O	N
Bw61 (40)	2,1	11,7	1,5
Bw41	0,9	0,1	2,3
Bw42	0,2	0,5	5,8
Bw46	0,1	3,6	0
Bw47	0,2	0,4	0
Bw48	0	1,6	0
Bw53	0,5	0,3	6,7
Bw59	—	—	—
Bw67	0	0,1	0
Bw70			
Bw71 (w70)	0,1	0,4	0,8
Bw72 (w70)	0,3	0,5	7,1
Bw73	0,1	0,2	0
B Blank	0,4		1,3
Bw4[e]	65,3		65,3
Bw6[e]	83,1		83,1

HLA-C	C	O	N
Cw1	3,3	16,3	1,0
Cw2	4,1	1,0	11,9
Cw3	12,6	27,3	8,3

HLA-C	C	O	N
Cw9 (w3)	—	—	—
Cw10 (w3)	—	—	—
Cw4	11,6	5.3	14.0
Cw5	6,9	0,6	3,0
Cw6	8,6	3,8	12,9
Cw7	24,3	12,1	24,1
Cw8	3,7	0,3	3,5
Cw11	—	—	—
Cw Blauk	24,9	33,3	21,3

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I (continuare)

HLA-D[g]	C	O	N
Dw1	12,8	—	—
Dw2	6,5	—	—
Dw3	8,2	—	—
Dw4	6,7	—	—
Dw5	14,4	—	—
Dw6			
Dw18 (w6)	1,3	—	—
Dw19 (w6)	5,3	—	—

HLA-DR	C	O	N
DR1	9,5	5,0	5,1
DR2	15,8	15,1	15,1
DRw15 (2)	—	—	—
DRw16 (2)	—	—	—
DR3	12,0	1,8	14,9
DRw17 (3)	—	—	—
DRw18 (3)	—	—	—
DR4	12,7	21,8	7,6
DR5			
DRw11 (5)	12,3	4,0	16,5
DRw12 (5)	2,0	7,2	3,4
DRw6			

HLA-DR	C	O	N
DRw13 (w6)	5,6	2,9	3,8
DRw14 (w6)	5,8	6,8	10,7
DR 7	12,0	2,9	13,2
DRw8	3,0	7,3	0,8
DR9	0,8	11,5	1,5
DRw10	0,8	0,5	2,3
DR Blank	7,9	13,2	5,3
DRw52[f]	52,6	49,3	75,9
DRw53[f]	9,8	15,1	13,0

HLA-DQ	C	O	N
DQw1	32,3	30,2	40,1
DQw5 (w1)	—	—	—
DQw6 (w1)	—	—	—
DQw2	18,1	5,0	23,1
DQw3	23,3	32,7	24,6
DQw7 (w3)	—	—	—
DQw8 (w3)	—	—	—
DQw9 (w3)	—	—	—
DQw4	—	—	—
DQ Blank	26,3	32,1	12,2

HLA-DP	C	O	N
DPw1	4,3	—	—
DPw2	11,5	—	—
DPw3	4,0	—	—
DPw4	41,8	—	—
DPw5	4,4	—	—
DPw6	0	—	—
DP Blank	40,0	—	—

HLA-D[g]	C	O	N
Dw7			
Dw11 (w7)	3,2	—	—
Dw17 (w7)	6,6	—	—
Dw8	4,4	—	—
Dw9	5,7	—	—
Dw10	2,2	—	—
Dw12	1,1	—	—
Dw13	1,1	—	—
Dw14	2,2	—	—
Dw15	0	—	—
Dw16	0	—	—
Dw20	—	—	—
Dw21	—	—	—
Dw22	—	—	—
Dw23	—	—	—
Dw24	—	—	—
Dw25	—	—	—
Dw26	—	—	—
D Blank	18,6	—	—

C = caucazian ; *O* = oriental ; *N* = negru.

TABELUL II

ASOCIEREA INTRE HAPLOTIPURILE HLA-D ŞI HLA-DR/DQ
C. J. Taylor 1988

HLA-DR	HLA-DQ	HLA-D
DR1	— DQw5(w1)	Dw1, Dw20
DR2		
DRw15 (2)	— DQw6(w1)	Dw2, Dw12
DRw16 (2)	— DQw5(w1)	Dw21
DRw16 (2)	— DQw7(w3)	Dw22
DR3		
DRw17(3)	— DQw2	Dw3
DRw18(3)	— DQw4	RSH
DR4	— DQw7(w3)	Dw4, Dw13
DR4	— DQw8(w3)	Dw10, Dw14
DR4	— DQw4	Dw15
DR5		
DRw11(5)	— DQw7(w3)	Dw5
DRw11(5)	— DQw6(w1)	DB2
DRw12(5)	— DQw7(w3)	DB6
DRw6		
DRw13(w6)	— DQw6(w1)	Dw6, Dw18, Dw19
DRw14(w6)	— DQw5(w1)	Dw9
DRw14(w6)	— DQw7(w3)	Dw16
DR7	— DQw2	Dw7, Dw17
DR7	— DQw9(w3)	Dw11
DRw8	— DQw4	Dw8

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II (continuare)

HLA-DR	HLA-DQ	HLA-D
DRw8	DQw	DB7
DRw8	— DQw7(w3)	Dw8,3
DR9	— DQw9(w3)	Dw23
DRw10	— DQw5(w1)	SHY
DR?	— DQw5(w1)	BON
DRw52		Dw24, Dw25, Dw26
DRw53		Dw4, Dw10, Dw13
		Dw14, Dw15,Dw17,
		Dw23

După Berah și colab., cantitatea cea mai mare de antigene este conținută de splină (100%), apoi, în ordine, la nivelul plămînului 50%, ficatului 40%, intestinului 30%, rinichiului 25%, stomacului 10% și creierului 10%. Această repartiție a cantității antigenelor la nivelul țesuturilor sau organelor este determinată genetic, ea fiind constantă la același individ.

Davies și colab. susțin că antigenele de histocompatibilitate sînt de natură lipoproteică. Alți autori susțin că sînt polipeptide cu greutate moleculară 30 000—50 000.

În practică, antigenele de histocompatibilitate se determină cu ajutorul anticorpilor specifici. Fiecare om posedă 4 antigene de histocompatibilitate: două sînt determinate prin haplotip HL-A moștenite de la mamă, iar celelalte două prin haplotip HL-A moștenite de la tată. Fiecare haplotip comportă *locus*-uri distincte, determinînd cîte un antigen.

În raport cu posibilitatea de combinare, se apreciază că există cel puțin 7 000—8 000 prototipuri HL-A diferite în populație. Acest număr de combinații fenotipice de antigene generate de genele allele în sînul unei populații este extraordinar de mare, el fiind de ordinul 10^6. Acest lucru demonstrează dificultatea de a găsi doi indivizi identici, ceea ce pentru transplantare reprezintă un element important.

Fiecare individ prezintă la nivelul cromozomului 6 cele cinci *locus*-uri HL-A (A, B, C, D, DR) care sînt repartizate în două haplotipuri; acestea constituie genotipul sau fenotipul individului, care diferă de la un individ la altul.

Determinarea celor 4 antigene HL-A ale unui individ (*typing* sau *matching*) și ale membrilor familiei permite urmărirea filierei transmisiei genetice. Între părinte și copil există totdeauna un haplotip comun (adică două din cele 4 antigene) celălalt fiind practic totdeauna diferit. Deci, un părinte și un copil sînt totdeauna semiidentici" în privința haplotipurilor HL-A. Comparînd doi membri ai aceleiași frății, există o șansă din patru (25%) să fi primit concomitent ambele haplotipuri, matern și patern

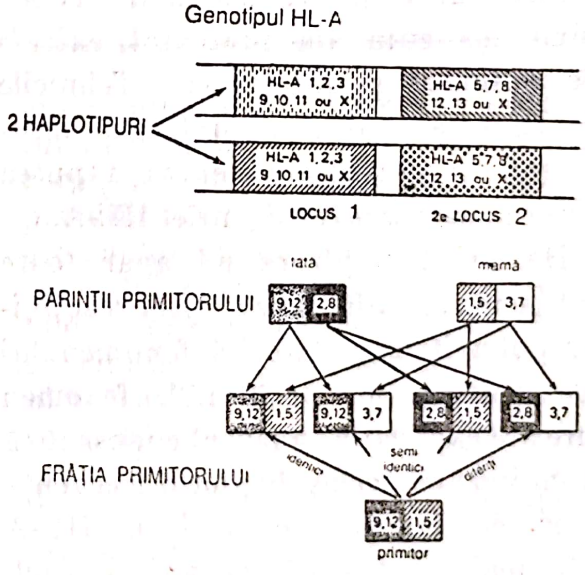


Fig. 4 — Schema genotipului HL-A familial și aplicația lui în transplantare (după J. F. Bach).

(„frați HL-A identici"), două șanse din patru (50%) să aibă un singur haplotip comun („frați HL-A semiidentici") și o șansă din patru (25%) să nu posede nici un haplotip comun („frați HL-A diferiți") (fig. 4).

Importanța practică a haplotipului rezidă în selecționarea celui mai bun donator de organe. Rezultatele sînt net superioare cînd se efectuează o alogrefă între doi indivizi identici. Cînd donatorul este frate sau părinte (semiidentici) se preferă fratele, obținîndu-se supraviețuiri mai prelungite și toleranță mai bună a grefei.

Deși odată cu determinarea antigenelor de transplantare s-a sperat că problema apariției rejetului va fi rezolvată, problema încă rămîne controversată. Numeroase statistici dovedesc că nu există o concordanță evidentă între compatibilitatea HL-A și supraviețuirea alotransplantelor. Cu toate acestea, toți autorii sînt de acord că o bună corelație HL-A este favorabilă supraviețuirii, mai ales în timp. Probabil că aceasta se datorează faptului că există încă o necunoaștere a tuturor antigenelor, sistemul HL-A fiind așa cum am prezentat, extrem de polimorf și diferențiat. Tehnicile de tipizare serologică sînt încă insuficient de dezvoltate pentru a putea determina toate antigenele HL-A.

Deseori la tipizare nu apar toate antigenele, fie din cauza lipsei reactivilor potriviți sau datorită fenomenului „dezechilibru de legătură", fenomen care are explicația în faptul cunoscut că la indivizi cu același haplotip frecvența unor combinații de antigen HL-A este mai mare decît la alții. Astfel, allelele HL-A-A și HL-A-B_8 sînt mai frecvente la caucazieni (din care fac parte și europenii), iar A_{12} și BW_{22} sînt mai des întîlnite în Oceania.

Aceste considerații de ordin genetic sînt esențiale pentru evaluarea șansei de supraviețuire a grefelor, care poate fi corelată cu numărul antigenelor HL-A comune sau diferite.

La ora actuală este clar că determinarea antigenelor HL-A rămîne totuși unul din elementele esențiale în practica transplantării renale, el oferind cel puțin o șansă în alegerea donatorului pentru primitorul de grefă, în speranța unei supraviețuiri mai îndelungate.

Din aceste motive apare pe deplin justificată continuarea în practică a determinării HL-A și mai ales perfecționarea tehnicilor de tipizare, în contextul unei legături strînse între centrele de transplantare și laboratoarele de imunologie și tipizare HL-A.

Sistemul HL-A este un element important al transplantării, dar nu decisiv în viitorul grefonului în primele 6 luni. El influențează semnificativ supraviețuirea grefelor în timp. Astfel, la 2 ani supraviețuirea grefelor este de 96% pentru cele identice, 71% pentru cele semiidentice și de 47% pentru cele diferite în sistemul HL-A între primitori și donatori.

II. Sistemul de supraveghere și apărare a personalității imunobiologice

Acest sistem are proprietatea de a recunoaște și diferența ceea ce este propriu (*self*) de ceea ce este străin organismului (*non-self*). El este format din două sisteme imune: 1° sistemul umoral reprezentat prin AC specifici, imunoglobulinele (G, A, M, D, E) cu rol mai mic în grefele de organe și 2° sistemul celular alcătuit din celulele imunocompetente (CIC) format din limfocite, plasmocite și histiocite.

Scanned with OKEN Scanner

a. Celulele imunocompetente (CIC)

Limfocitul este principalul agent de informare și acțiune. Există două populații de limfocite timodependente (T) și limfocite bursodependente (B) ale căror caracteristici sînt prezentate în tabelul nr. III și fig. 3.

TABELUL III

	Limfocite timodependente (T)	Limfocite bursodependente (B)
Localizare	Timus Circulația sanguină și limfatică Zona paracorticală din ganglioni Zona periferică a foliculilor limfatici din splină și alte teritorii limfatice	Centrii germinativi din ganglioni, splină și întreg țesutul limfatic, cu excepția timusului care nu are centri germinativi Zona subcorticală a ganglionilor
Durata de viață	Lungă (luni sau ani)	Scurtă (3 zile)
Efectul timectomiei	Scăderea limfocitelor	Neinfluențate
Rol funcțional	Legate de imunitatea celulară Dotate cu memorie imunologică Limfocitele mici recirculante *In vitro*, răspuns la antigenul nespecific (PHA) prin transformarea blastică	Legate de imunitatea umorală prin sinteza de anticorpi (imunoglobuline). Limfocite fără recirculare

1. **Limfocitele T** sau timodependente care au rol în răspunsul imun mediat celular cuprind următoarele subpopulații de celule:

a. Limfocit T_0 sau precursor reprezintă celula sușă.

b. Limfocit T_1 sau citotoxic cu rol de distrugere a celulelor alogrefei.

c. Limfocit T_2 sau *helper cells* cu rol de amplificare a acțiunii limfocitelor T_1;

d. Limfocit T_s sau supresor cu rol de inhibare a acțiunii limfocitelor T_1 sau a anticorpilor asupra grefei.

Celulele T reprezintă diferite grade de maturație diferite ale aceleiași celule sub influența hormonului timic.

Hormonul timic, descoperit în sînge de către J. F. Bach și M. Dardenne (Franța) are aceleași acțiuni ca și efectul timic obținut de Al. Goldstein (S.U.A.) și N. Trainin (Israel). El controlează maturația celulelor T ($T_0 \rightarrow \rightarrow T_1 \rightarrow T_2$).

2. **Limfocitele B** (bursodependente) cu rol în răspunsul imun mediat umoral.

3. **Celulele K** (*killer* sau omorîtoare) care au rol de a activa celulele normale nesensibilizate în prezența anticorpilor LDA. Este cunoscut faptul că o varietate particulară de anticorpi, anticorpii LDA, care apar la primitorii de alogrefe, fac celulele grefonului vulnerabile față de celulele normale nesensibilizate. Printre celulele efectoare ale acestui fenomen sînt și celulele K. O asemenea celulă nu-i nici limfocit T, nici limfocit B, deși seamănă cu limfocitele, dar este o celulă bogată în receptori F_c ca celulele B și săracă în imunoglobuline de suprafață ca celulele T. Un element care merită reținut este acela că acest tip de celule scad în sîngele circulant la administrarea de corticoizi în doze mari. Acest fapt poate fi corelat cu efectul pozitiv al corticoizilor în doze mari în terapia crizei de rejet, efect observat de J. Crossnier (1965) și confirmat ulterior de alți autori.

Scanned with OKEN Scanner

4. **Macrofagele.** Cînd se examinează un grefon renal care este bine tolerat, chiar în aceste condiţii, există un infiltrat celular.

Aceste celule infiltrante nu sînt numai celule limfoide. În structura infiltratului găsim pe lîngă limfocite, macrofage şi polinucleare.

Rolul macrofagelor în rejet a fost studiat de Evans şi Alexander. Reluînd aceste cercetări în domeniul grefelor renale, s-au obţinut date similare. Astfel, J. Hamburger şi colab. au arătat că 28% din infiltratul celular al grefonului este format din macrofage.

Experimental, s-a arătat că macrofagele au rol citotoxic asupra grefonului datorită unui factor care le activează — *macrophage arming factor* sau MAF. Acest fapt se poate demonstra *in vitro*: incubarea macrofagelor normale cu supernatant acelular al unei culturi mixte de limfocite a donatorului şi primitorului duce la activarea macrofagelor (la înarmarea lor) făcîndu-le agresive împotriva alogrefei.

De aici rezultă că macrofagele sînt înarmate cu un factor specific care le face să devină citotoxice împotriva alogrefei.

Problema care se ridică este aceea dacă aceste fenomene observate *in vitro* au un corespondent *in vivo* şi dacă joacă vreun rol în rejetul alogrefei. Deşi nu se poate da un răspuns categoric, totuşi J. Caraux şi colab. au arătat că limfocitele primitorului erau capabile să producă MAF *in vitro* sub influenţa stimulării fitohemaglutininei cu condiţia ca limfocitele să fie recoltate în momentul rejetului grefei.

Limfocitele primitorului odată venite în contact cu antigenele grefonului secretă un factor activator al macrofagelor. Acest factor responsabil a fost studiat de M. Day şi P. Kameun. Rezultatele preliminarii arată că este o substanţă cu greutate moleculară de 45 000 daltoni, care se fixează pe suprafaţa macrofagelor normale şi antrenează în cîteva ore o transformare a lor dobîndind putere citotoxică.

5. **Granulocitele.** Nu se cunoaşte rolul polinuclearelor neutrofile, eozinofile şi bazofile în mecanismul respingerii alogrefei, deşi ele se găsesc în infiltratul celular al grefonului aproximativ 2,5%. În prezent se studiază îndeosebi rolul bazofilelor şi mastocitelor.

b. Rolul anticorpilor

Dacă pînă acum cîţiva ani rejetul alogrefei era considerat preponderent o consecinţă a răspunsului imun mediat celular, în prezent s-a dovedit şi participarea mecanismelor umorale în răspunsul imun.

Acest lucru a fost posibil datorită cunoaşterii diferitelor varietăţi de anticorpi şi mai ales faptului că la subiecţii care prezentau anticorpi anterior grefei apariţia reacţiilor imunologice este rapidă. În prezent studiul anticorpilor circulanţi a devenit un test obligatoriu; prezenţa lor contraindicînd categoric efectuarea grefei.

Există trei varietăţi de anticorpi:

1. **Anticorpi citotoxici** în prezenţa complementului (*complement antibodies* sau CDA). Punerea în evidenţă a acestor anticorpi se face apelînd la tehnici precise aşa cum este spre exemplu aceea a lui Rogentine şi Plocinik. Folosind această tehnică, B. Descamps şi colab. au pus în evidenţă anticorpi citotoxici în 4% din cazurile cu grefă în stare de funcţionare perfectă şi în 50% din cazuri la cei cu grefon funcţional mediocru.

Unele date experimentale confirmă acţiunea nocivă a AC asupra grefei: — dacă unui animal primitor de alo-

Scanned with OKEN Scanner

grefă i se injectează serul unui alt animal imunizat contra donatorului grefei respective, se constată o rejecție accelerată (*second set*) ;

— transplantarea unui rinichi de cîine altui cîine imunizat în prealabil față de donator duce la rejecția acută a acestuia, chiar dacă s-a făcut iradierea primitorului ;

— dacă unui animal A i se grefează pielea unui animal B, se constată că ea este respinsă după 10—14 zile ; dacă după un interval de timp i se face o nouă grefă, de această dată ea va fi respinsă mult mai rapid.

2. **Anticorpi limfocito-dependenți** (*lymphocyte-dependent antibodies* sau LDA). Această varietate de anticorpi a fost pusă în evidență la politransfuzați sau la femeile multipare. Apar în 40% din cazuri la cei cu grefon perfect funcțional și în 26% din cazuri la cei cu grefon imperfect funcțional.

3. **Anticorpi facilitanți** (sau blocanți) puși în evidență de Voisin și Kinsky. Au proprietatea de a prelungi supraviețuirea grefelor chiar dacă s-a întrerupt medicația imunosupresivă.

Cercetarea lor se bazează pe efectul blocant al citotoxicității celulelor primitorului față de celulele donatorului în diferite teste *in vitro*.

Un aspect important al imunologiei transplantării îl constituie existența complexelor imune circulante. Aceste complexe sînt formate din antigenele de grefă și anticorpii primitorului, avînd un rol nociv asupra rinichiului transplantat și îndeosebi asupra glomerulilor.

Este de menționat faptul că pe măsura înaintării în vîrstă, activitatea limfocitelor T tinde să diminueze, ducînd la atenuarea reacțiilor imunologice mediate celular ; în schimb, reacțiile de tip umoral tind să crească.

III. Etapele răspunsului la alografă

Răspunsul imunologic care apare în transplantare — reacția gazdei contra grefei — poate duce la fenomenul de respingere sau rejet al grefei și este urmarea acțiunii elementelor sistemului imunitar ce urmăresc îndepărtarea elementelor străine organismului.

În desfășurarea răspunsului imunitar există o serie de secvențe care sînt întotdeauna aceleași dar intensitatea și promptitudinea lor este diferită fiind determinată de gradul de histocompatibilitate și de măsurile de imunosupresie care se folosesc în scopul creșterii toleranței organismului în vederea acceptării organului grefat.

În prezent este bine stabilit că reacția de rejet a unui homotransplant de organ se bazează în primul rînd pe un răspuns imunitar mediat celular la care se asociază și un răspuns mediat umoral (secreția de anticropi circulanți).

a. Răspunsul imunitar mediat celular

Se desfășoară în 4 etape :

1. **Recunoașterea antigenelor transplantului** reprezintă prima etapă imunologică. Aceasta se realizează prin contactul limfocitelor circulante ale primitorului cu suprafețele celulare ale grefei, încărcate cu AG de histocompatibilitate. Capacitatea de recunoaștere a limfocitelor se datorește receptorilor specifici situați pe suprafața lor care nu sînt altceva decît imunoglobuline sau fragmente ale acestora. Ele au fost denumite imunoglobuline x.

Fiecare limfocit recunoaște numai un anumit AG sau o familie de AG.

Scanned with OKEN Scanner

Cu alte cuvinte, fiecare limfocit este prespecializat în a recunoaşte o structură străină anumită, faţă de care îşi manifestă agresivitatea.

Un model *in vitro* care ilustrează fenomenul de recunoaştere îl reprezintă imunocitoaderenţa spontană sau dobîndită. Astfel, dacă un animal de o anumită specie se imunizează faţă de eritrocitele altei specii, limfocitele primului animal puse în contact cu eritrocitele speciei secunde declanşează fenomenul „de rozetă": dispunerea eritrocitelor „în coroană" în jurul unui limfocit. Celulele capabile de acest fenomen sînt limfocite mici, care nu necesită acţiunea prealabilă a macrofagelor şi a căror acţiune este anulată de serul antiglobulinic.

Testul inhibiţiei rozetelor spontane a permis, mai ales, aprecierea cantitativă a valorii diferitelor seruri antilimfocitare precum şi măsurarea puterii imunosupresoare a serului sanguin al bolnavilor cărora li s-a administrat azathioprină.

2. **Diferenţierea sau stimularea limfocitelor specializate.** *In vitro*, acest fenomen este bine ilustrat de cultura mixtă de limfocite. Dacă se cultivă două populaţii de limfocite, dintre care una este antigenică, se constată după 6—7 zile o transformare a limfocitelor în celule mari cu aspect blastic, de mărimea a 20—25 microni, cu nucleu mare, cu cromatina fin reticulată şi nucleoli evidenţi, cu citoplasma intens bazofilă, plină de ribozomi, cu expresie morfologică a unor sinteze crescute de ADN şi ARN (aşa cum o confirmă încorporarea de timidină tritiată), precum şi numeroase imagini ale celulelor în mitoză. Transformarea blastică a limfocitelor necesită prezenţa macrofagelor.

In vivo, fenomenul a fost confirmat de recoltarea pe cateter a limfei provenind din alogrefele de rinichi de oaie (Pedersen, Morris), cîine şi om (Hamburger şi colab.). După 5—6 zile, s-a constatat că aproximativ 16% din limfocite s-au transformat în celule blastice, a crescut încorporarea de timidină tritiată şi a crescut raportul RNA/DNA. Această celulă este cunoscută sub numele de imunoblast sau celulă blastică mare, pironinofilă, asemănătoare celulei blastice transformate prin fitohemaglutinină în culturile de limfocite. Ea ar avea ca funcţie secreţia de anticorpi, proliferarea şi expansiunea clonei celulare şi reprezintă precursorul limfocitului şi plasmocitului.

3. **Proliferarea celulelor sensibilizate şi diferenţierea imunoblaştilor.** După stimularea limfocitelor de către AG de histocompatibilitate, are loc o proliferare celulară într-un ritm de 6—8 ore. Nu se ştie dacă proliferează limfocitele care au recunoscut AG şi au fost sensibilizate sau altă populaţie limfocitară netimodependentă. În răspunsul imun primar apar multe limfocite mici cu IgM şi puţine plasmocite. Diferenţierea duce la formarea de plasmocite şi limfocite mici, iar AC secretaţi sînt în special de tipul IgG şi IgA, deşi pot aparţine oricărei clase de Ig cunoscute.

4. **Acţiunea celulelor sensibilizate asupra transplantului.** Datorită etapelor de mai sus se constituie un dispozitiv de agresiune al limfocitelor împotriva transplantului, care se realizează prin mecanisme diferite. Unele dintre ele pot fi reproduse *in vitro*.

Au fost descrişi un număr de mediatori secretaţi de limfocitele sensibilizate în prezenţa antigenelor. Unul dintre aceşti factori care are o înaltă specificitate imunologică şi o greutate moleculară sub 10 000 este factorul de transfer. De asemenea, un alt factor este factorul de inhibare a migrării leucocitare, care este la originea unui

Scanned with OKEN Scanner

test pentru decelarea apariţiei celulelor sensibilizate la primitorii unei alografe.

Dintre ceilalţi factori reţin atenţia: limfotoxina, secretată de limfocitele activate; factorii de activare şi agregare a macrofagelor; factorul chimiotactic al macrofagelor şi polinuclearelor; factorul inhibitor al sintezei ADN şi al proliferării clonale; factorul blastogenic pentru limfocite; factorul care stimulează elaborarea unei substanţe analoge interferonului; factorul inhibitor al migrării celulare etc. Cu toate acestea, nu se ştie precis dacă aceştia sînt factori diferiţi sau proprietăţile unuia şi aceluiaşi factor.

b. Răspunsul mediat umoral

Intervenţia AC nu-i mai puţin importantă decît răspunsul mediat celular în viitorul grefei.

S-a stabilit că cele mai multe rejeturi supraacute sînt legate de existenţa anticorpilor anterior grefei. Iată de ce, cercetarea AC se face sistematic înaintea oricărei grefe prin reacţia încrucişată — *cross match.*

Biopsiile renale au pus în evidenţă prezenţa depozitelor de imunoglobuline la nivelul transplantului (care se pare că sînt AC), fără ca ei să fie decelaţi în sîngele periferic. Este posibil ca grefonul să fixeze aceşti AC.

Tehnicile de cercetare a AC diferă după cum este vorba de AC citotoxici sau AC facilitanţi. Anticorpii citotoxici se pun în evidenţă prin cultura de fibroblaşti. Aceeaşi tehnică de inhibare a coloniilor de fibroblaşti a donatorului este perfect adaptată la cercetarea anticorpilor facilitanţi.

Limfocitele produc AC sub formă de imunoglobuline care fie că circulă în plasmă, fie rămîn fixate pe limfocitele sensibilizate. Sub această formă acţionează asupra grefonului fixînd complementul. Locul de acţiune îl constituie peretele vascular al grefei. La acest nivel se elaborează toţi factorii amintiţi anterior. În plus, acţionează granulocitele şi trombocitele. Rezultatul este diminuarea irigării grefonului urmată de leziuni ischemice şi necroză a peretelui renal cu fibroză ulterioară.

În concluzie, rolul direct al limfocitelor T (citotoxicitatea limfocitară) ca şi rolul indirect al acestor limfocite prin intermediul anticorpilor limfodependenţi stimulanţi ai celulelor K sau prin intermediul mediatorilor (interleukinelor) care sensibilizează macrofagele pentru a deveni citotoxice, reprezintă elementul esenţial al desfăşurării răspunsului imunitar în transplantarea renală.

După Bach, desfăşurarea răspunsului imunitar în transplantare poate fi sintetizat astfel:

- *1.* Prin circulaţia şi recirculaţia limfocitelor T la nivelul grefonului ele intră în contact direct cu antigenele de histocompatibilitate, serologic definite (SD) sau detectabile prin limfocit (LD).
- *2.* Limfocitele care au recunoscut antigenele LD se transformă şi proliferează, iar cele care au recunoscut antigenele SD se diferenţiază în celule citotoxice. Concomitent unele celule imunocompetente vor determina apariţia anticorpilor de transplantare.
- *3.* Circulaţia şi recirculaţia limfocitelor sensibilizate determină aglomerarea lor în vasele grefonului unde local se produc anticorpi citotoxici.
- *4.* Prin infiltrarea cu limfocite T, K macrofage citotoxice a grefei se produce distrucţia şi fenomenele de respingere care stau la baza apariţiei diferitelor tipuri de rejet: hiperacut, accelerat, acut şi cronic.

Scanned with OKEN Scanner

IV. Teste de evaluare a histocompatibilității și a răspunsului imun la alografă

Importanța practică a acestor teste este esențială întrucît ele permit selecționare celor mai buni donatori. Alegerea donatorului cel mai compatibil în raport cu primitorul este practic bazată pe :

1. determinarea antigenelor eritrocitare în sistemul ABO ale primitorului și donatorului ;

2. determinarea serologică a antigenelor HL-A, antigenelor tisulare ale primitorului și donatorului cu stabilirea gradului de compatibilitatea HL-A *(typing-matching)* ;

3. compatibilitatea directă între primitor și donator *(cross-match)* ;

4. gradul de presensibilizare al primitorului.

1. Determinarea grupelor eritrocitare

Prima condiție de practicare a grefei o constituie compatibilitatea între primitor și donator a grupelor eritrocitare în sistemul ABO. Nu s-a demonstrat pînă în prezent necesitatea compatibilității subgrupelor eritrocitare și a antigenelor Rh.

Orice transplant care nu ține seama de compatibilitatea în sistemul ABO se soldează cu rejet în primele ore după grefare. Anticorpii serici preformați ai primitorului se fixează pe antigenele grefonului și induc o coagulare intravasculară locală masivă care infarctizează rinichiul grefat.

2. Determinarea grupelor tisulare (tipajul leucocitar)

Testarea histocompatibilității se face prin reacții *in vivo* de tipul : testul transferului limfocitar, testul hamsterului, testul celui de al treilea individ. Aceste reacții sînt abandonate datorită sensibilizării probantului și duratei mari de execuție. Astăzi se folosesc testele *in vitro*, reacții imunologice celulare și identificarea serologică. Pentru reacțiile de identificare celulare se folosesc limfocite (din sîngele periferic, splină, ganglioni limfatici), granulocite și trombocite.

Pentru identificarea serologică se folosesc seruri de anticorpi obținute de la persoane imunizate în prealabil. Este de menționat că anticorpii anti-HL-A nu se găsesc „natural" ca anticorpii sistemului ABO. Deci determinarea antigenelor leucocitare se efectuează prin metode serologice punînd în contact leucocitele (sau trombocitele) primitorului cu imunoseruri-test (seruri HL-A de specificitate cunoscută) obținute de la femei multipare, subiecți politransfuzați sau imunizați voluntar prin grefe de piele sau injecții intradermice de leucocite.

Tehnicile de efectuare sînt multiple : leucoaglutinarea, citotoxicitatea, imunoaderența, cultura celulară în strat unic, reacția de fixare a complementului, măsurarea consumului antiglobulinelor sau inhibiția retracției cheagului. Dintre acestea cele mai răspîndite sînt :

- leucoaglutinarea : dacă leucocitele studiate posedă antigenul detectat prin imunoser, se produce aglutinarea ;
- reacția de citotoxicitate : în prezența complementului, fixarea anticorpilor este urmată de alterarea peretelui celular care devine permeabil la un colorant introdus în mediu precum albastru de trypan. Cînd limfocitele testate posedă antigenul de histocompatibilitate corespunzător anticorpului utilizat, ele se colorează în albastru.

Indiferent de tehnica folosită, citirea se face în 3—5 ore. Prin aceste metode se determină antigenele tisu-

Scanned with OKEN Scanner

lare — *typing* sau *matching* — stabilindu-se gradul de identitate între primitor și donator.

Terasaki, în 1967, a stabilit gradele de compatibilitate HL-A între primitori și donatori pe baza asemănărilor sau diferențelor între antigenele HL-A:

- Grad A = identitate HL-A între primitor și donator (în realitate singurii identici sînt gemenii univitelini). În cadrul acestui grup sînt trei subgrupe:
  - A_1 = identitate între frați; dizigoți.
  - A_2 = identitate între părinți-copii; foarte rară;
  - A_3 = identitate între persoanele neînrudite; excepțională.
- Grad B = primitorul are un antigen HL-A absent la donator, în timp ce donatorul nu posedă nici un antigen pe care primitorul să nu-l aibe.
- Grad C = donatorul are trei antigene comune cu primitorul (un singur antigen HL-A diferit).
- Grad D = donatorul are două antigene HL-A comune cu primitorul (un haplotip identic).
- Grad E = donatorul și primitorul au ambele haplotipuri diferite.
- Grad F = *cross-match* pozitiv.

Recent s-au stabilit și alte grade de compatibilitate HL-A (Lili Fülop — 1979):

- ▷ Grad 0 = identitate (A_1—A_3 Terasaki).
- ▷ Grad 01 = incompatibilitate minoră (B — Terasaki).
- ▷ Grad 1 = incompatibilitate HL-A (C — Terasaki)
- ▷ Grad 2 = 2 incompatibilități HL-A (D — Terasaki).
- ▷ Grad 3 = 3 incompatibilități HL-A (E — Terasaki).
- ▷ Grad 4 = 4 incompatibilități HL-A (F — Terasaki).

Datele din literatură dovedesc că în transplantarea renală compatibilitatea pentru antigenele de pe *locus*-urile B este mai importantă decît pe *locus*-ul A. Antigenele de pe *locus*-urile C au rol încă discutabil în evoluția unei grefe, în timp ce antigenele HL-A-D sînt foarte importante. O valoare deosebită o au antigenele HL-A-DR (D-*Related)* care se găsesc numai pe limfocitele B. Tipizarea D—R se face la ora actuală numai în laboratoarele care dispun de seruri specifice.

În ultimii ani, numeroși autori sînt decepționați de corelația dintre durata de supraviețuire a grefelor și gradul de compatibilitate exceptînd cazurile identice (identitate între cele 4 antigene). În acest sens, s-au ivit numeroase controverse. Cu toate acestea tipajul își păstrează valoarea în următoarele condiții:

a. Permite selecționarea celui mai bun donator viu în cadrul unei familii sau frății.

b. Permite identificarea antigenelor în cazul că donatorul este cadavru. Identitatea celor 4 antigene este foarte rară în această situație.

c. Antigenele *locus*-ului II sînt mai puternice decît ale *locus*-ului I. De aceea, rezultatele transplantului sînt mai bune în caz de identitate cu antigenele *locus*-ului II.

d. În caz de retransplantare, nu se va grefa un rinichi care posedă unul sau mai multe antigene similare cu ale rinichiului precedent grefat.

e. Tipajul leucocitar are valoarea sporită la bolnavii care prezintă un nivel crescut al anticorpilor citotoxici preformați.

3. Cultura mixtă de limfocite a donatorului și primitorului (mixed lymphocyte culturale sau MLC)

Această metodă are la bază lucrările lui Bain, Bach și Hirschorn. Dacă se cultivă limfocitele a doi subiecți A

Scanned with OKEN Scanner

și B se constată că un anumit procent de limfocite se transformă în celule blastice, în timp ce cultivarea izolată nu este însoțită de acest fenomen.

De asemenea, dacă se cultivă limfocitele a doi gemeni adevărați nu se produce transformarea blastică. Transformarea blastică devine mai evidentă cu cît există diferențe antigenice mai mari între cei 2 subiecți, deci cu cît gradul de incompatibilitate tisulară este mai mare. Se consideră testul negativ atunci cînd numărul celulelor transformate este sub 5%, peste această cifră este pozitiv, putînd ajunge la 30%.

Inconvenientul culturii mixte de limfocite este acela că citirea rezultatelor se efectuează abia dlpă 5—7 zile.

În ultimii ani, cultura mixtă de limfocite a fost completată prin metoda măsurării puterii citotoxice dobîndite în cursul culturii de către celulele primitorului la contactul cu limfocitele donatorului *(cell mediated lympholysis* sau CML). Rezultatul MLC este exprimat prin indexul de „stimulare" bazat pe cantitatea de timidină tritiată pe care celulele în cultură sînt capabile de a o încorpora datorită replicării rapide a DNA-ului lor.

4. Determinarea AC circulanți împotriva celulelor donatorului

Acest test se efectuează punînd în contact serul primitorului cu un „panel" de limfocite HL-A cunoscute sau cu limfocitele donatorului însuși *(cross-match* sau reacția încrucișată). Unii autori au folosit celulele renale recoltate bioptic în locul limfocitelor donatorului.

Este bine stabilit în prezent că existența în sîngele primitorului a anticorpilor circulanți împotriva antigenelor donatorului, contraindică efectuarea grefele renale.

Deoarece cei mai mulți bolnavi în dializă cronică primesc transfuzii, în medie 25% dezvoltă anticorpi anticorpi citotoxici.

Organizarea probei de compatibilitate încrucișată *(cross-match)* este deci deosebit de importantă, dar dificilă, căci ea presupune teoretic trimiterea regulată și frecventă a serurilor bolnavilor dializați tuturor laboratoarelor, ceea ce practic este imposibil. În practică, numai serurile bolnavilor care au avut anticorpi sînt testate la 3 luni.

Cross-match-ul este practicat de echipa care prelevă rinichiul cu aceste seruri pozitive. Rinichiul nu este expediat decît dacă această probă este negativă. Proba este sistematic repetată cu ajutorul celui mai recent ser de către echipa care primește organul.

Pentru bolnavii care nu au avut niciodată anticorpi, *cross-match*-ul este de asemenea practicat cu cel mai recent ser de către echipa primitorului, utilizînd limfocitele sîngelui sau, mai bine, un ganglion al donatorului.

Determinarea gradului de compatibilitate directă între primitor și donator *(cross-match* între serul primitorului și limfocitele donatorului) se face prin identificarea anticorpilor citotoxici dependenți de complement. Acest test de o mare valoare practică reflectă presensibilizarea primitorului față de antigenele specifice ale donatorului. Dacă serul primitorului reacționează specific cu limfocitele donatorului, există o mare posibilitate de respingere supraacută a grefei. Din acest motiv, testul are o valoare deosebită și determină contraindicarea grefei în cazul unui răspuns pozitiv (grad F pe scara Terasaki). Apariția unor cazuri de rejet supraacut la *cross-match* negativ dar care au sugerat totuși o presensibilizare, au determinat modificarea tehnicii clasice prin introducerea unor arti-

Scanned with OKEN Scanner

ficii care să contribuie la obținerea unor rezultate mai precise :

— prelungirea timpului de incubație a limfocitelor ;

— folosirea în loc de complement uman a serului de iepure ;

— diluarea serului primitorului.

Din toate aceste trei modificări, prelungirea timpului de incubație pare să fie metoda cea mai simplă și la îndemînă de decelare a majorității anticorpilor primitorului față de antigenele de histocompatibilitate ale donatorului.

În practica transplantării metodele prezentate mai sus sînt de uz curent. Fără îndoială, există și alte metode (testul de transfer intradermic al limfocitelor, determinarea grupelor de lipoproteine, aplicarea unor grefe de piele etc.) dar care nu au decît valoare istorică.

V. Monitorizarea imunologică în transplantarea renală

Dezvoltarea imunologiei transplantării, mai ales prin descoperirea antigenelor tisulare și cunoașterea răspunsului imunitar la alogrefă constituie elementul esențial care a dus la ameliorarea rezultatelor clinice ale transplantării renale. În acest scop, monitorizarea imunologică constituie modalitatea de urmărire pe baza unor teste imunologice a răspunsului imun al primitorului față de antigenele specifice ale donatorului. Descrierea lor nu intră în competența clinicianului, ele aparțin ca execuție și interpretare imunologului și, în mod deosebit, imunologului specializat în probleme de imunologia transplantării care are pregătirea necesară în acest domeniu. În acest capitol vom enumera testele imunologice cele mai importante folosite astăzi în imunologia transplantării renale în scopul informării echipei de transplantare asupra unor probleme de imunologie specială. Importantă este însă legătura permanentă între echipa de transplantare și laboratorul de imunologie pentru colaborarea în diagnosticul și prescrierea tratamentelor imunosupresive.

După cum este și firesc, cînd vorbim despre monitorizarea imunologică a grefelor de organe trebuie să avem în vedere perioada de pregătire a primitorului și apoi urmărirea acestuia după efectuarea grefei. Valoarea monitorizării imunologice pre- și posttransplant în transplantarea renală rămîne însă controversată. Aceasta datorită faptului că aprecierea rezultatelor este mult influențată de diverși factori, execuția lor este complicată, uneori obținerea rezultatelor cere un timp care depășește în general necesitățile de moment ale situației clinice. Cu toate acestea, din numeroasele teste imunologice, unele sînt deosebit de importante și necesare în urmărirea și supravegherea pacienților în pregătirea pentru transplantare și în perioada posttransplant.

Pentru urmărirea bolnavului înscris pe lista de așteptare a transplantului renal, monitorizarea imunologică în pretransplant are scopul de a decela presensibilizarea acestuia la antigenele de histocompatibilitate. Această sensibilizare este destul de des întîlnită datorită faptului că sînt numeroase cauzele care o pot favoriza. Astfel, sensibilizarea primitorului poate fi consecința sarcinilor, transfuziilor repetate, infecțiilor virale și bacteriene etc. (datorită unor reacții încrucișate între antigenele microbiene și cele de histocompatibilitate) și, bineînțeles, a unui transplant anterior. În același scop, monitorizarea imunologică în pretransplant urmărește să determine care este răspunsul potențial al primitorului la antigenele de histocompatibilitate ale donatorului ca și capacitatea sa de a accepta sau de a respinge grefa, adică determinarea

Scanned with OKEN Scanner

status-ului imun al primitorului. Cu alte cuvinte, monitorizarea pretransplant este efectuată cu intenția de a determina factorii de risc potențiali pentru funcționarea grefei.

Monitorizarea imunologică în pretransplant

Monitorizarea imunologică în pretransplant urmărește :

• I. *Depistarea sensibilizării primitorului prin :*

A. Teste serologice pentru imunitatea umorală (cercetarea anticorpilor) și

B. Teste de imunitate celulară (limfocite sensibilizate).

• II. *Depistarea* status-*ului imun al primitorului.*

Kissmeyer, Nielsen, Voisin, Williams și Terasaki, începînd din 1960 au remarcat rolul jucat de anticorpii umorali în fenomenul de respingere al grefei și au descris o serie de teste pentru punerea lor în evidență. Testele serologice pentru depistarea presensibilizării sînt numeroase ; le vom prezenta numai pe cele importante și care au intrat în practica curentă în numeroase centre de transplantare renală, respectiv :

1. *Screening*-ul anticorpilor citotoxici al primitorului față de un panel de limfocite de la donatori de sînge.

2. *Screening*-ul față de limfocitele B pentru decelarea anticorpilor antilimfocite B.

3. Determinarea anticorpilor nefixatori de complement (anticorpi dependenți de limfocite).

4. Determinarea anticorpilor față de antigene specifice tisulare.

5. Determinarea anticorpilor autolimfocitotoxici.

6. Inhibiția reactivității în cultura mixtă cu ser de la primitor.

Aceste teste pun în evidență o presensibilizare a primitorului față de diferite antigene de histocompatibilitate. Cu cît gradul de sensibilizare este mai mare cu atît mai mult crește riscul de apariție a reacției de respingere a organului grefat, în ciuda unui *cross match* negativ cu limfocitele donatorului. Introducerea la primitor a unui antigen HL-A împotriva căruia pacientul este deja imunizat realizează oarecum o injecție de rapel *„booster reaction"* care va antrena după legile clasice ale imunologiei o creștere rapidă a producției de anticorpi corespunzători care duc la respingerea grefonului, cu toate tratamentele imunosupresive administrate.

Majoritatea autorilor speră ca, prin introducerea *screening*-ului de anticorpi față de limfocitele B, să poată face o diferențiere între anticorpii cu rol destructiv (antilimfocite T) și cei cu rol protectiv, care par a fi anticorpii antilimfocite B. În același scop, determinarea anticorpilor față de antigenele proprii tisulare va permite o mai bună compatibilitate între perechile donator-primitor de grefă.

Concomitent cu răspunsul umoral la diverși antigeni, în pretransplant apare și un răspuns celular. Cercetarea acestuia se efectuează printr-o serie de teste care urmăresc apariția răspunsului imunocelular. Cele mai importante și mai des folosite de către laboratoarele de imunologie a transplantului sînt :

1. Gradul de reactivitate în cultura mixtă limfocitară.

2. Limfocitotoxicitatea mediată celulară.

Cultura mixtă de limfocite măsoară diferențele antigenice pentru *locus*-ul D între donatorul și primitorul de grefă. Perechile HLA identice și nestimulatorii în cultura mixtă (identitate pentru *locus*-ul D) au o evoluție posttransplant favorabilă. În același sens, decelarea în sîngele primitorului a unor limfocite sensibilizate specific față de antigenele donatorului atrag atenția

Scanned with OKEN Scanner

asupra posibilităţii apariţiei unei eventuale reacţii de respingere.

În monitorizarea imunologică în pretransplant, un rol deosebit îl ocupă, de asemenea, determinarea *status*-ului imun al primitorului cu ajutorul unor teste imunologice care pun în evidenţă capacitatea primitorului de a tolera (accepta) grefa. Testele cele mai folosite în acest scop sînt:

1. Răspunsul limfocitelor la mitogeni tip PHA (phytohaemoglutinine).

2. Răspunsul limfocitelor primitorului la limfocite alogene.

3. Testarea *in vitro* a generării limfokininelor după stimularea antigenică.

4. Teste de hipersensibilitate faţă de antigenele microbiene sau substanţe de contact (2—4 dinitrobenzen).

5. Limfograma în *scanning* pe sînge periferic.

Monitorizarea imunologică în posttransplant

Monitorizarea imunologică în posttransplant constituie, alături de supravegherea clinică a bolnavului transplantat, modalitatea de a urmări evoluţia şi funcţia grefei.

Monitorizarea imunologică în pretransplant urmăreşte, pe de o parte, prevenirea apariţiei rejecţiei datorită subdozajului imunosupresor sau, pe de altă parte, supradozajul cu creşterea factorilor de risc pentru infecţii.

Complexitatea răspunsului imunitar este crescută datorită interferenţei tratamentelor imunosupresive şi nu este deloc surprinzător faptul că studiile făcute sînt încă contradictorii. Teste imunologice posttransplant sînt dificil de interpretat şi greu de executat din numeroase motive:

— izolarea limfocitelor din sîngele periferic al bolnavilor sub tratament imunosupresiv este foarte dificilă;

— răspunsul fiecărui bolnav la tratament este variabil;

— infecţiile bacteriene şi virale frecvente la bolnavii transplantaţi pot alerta reactivitatea lor imună şi pot mima episoade de rejecţie.

Cu toate acestea, testele de imunitate umorală şi celulară sînt folosite pentru a determina:

— starea de imunizare a primitorului;

— începutul reacţiei de respingere;

— acoperirea cu substanţe imunosupresive.

Şi în perioada posttransplant monitorizarea imunologică se efectuează urmărind cele două feluri de răspunsuri imunitare ale primitorului: răspunsul imunitar umoral şi celular.

A. **Teste de răspuns imunitar umoral:**

1. Cercetarea anticorpilor dependenţi de complement (CDA).

2. Cercetarea anticorpilor dependenţi de limfocite (LDA).

3. Cercetarea anticorpilor facilitanţi sau blocanţi.

Majoritatea cercetătorilor au demonstrat că anticorpii umorali dependenţi de complement sînt capabili de a provoca respingerea supraacută şi totală a alografei renale chiar în absenţa participării celulelor imunocompetente. Kissmeyer şi Nielsen au descris primele reacţii de respingere supraacută ireversibile ale grefonului renal legate de acţiunea citotoxică a anticorpilor circulanţi. Specificitatea anticorpilor apăruţi după grefare a fost, în general, îndreptată faţă de antigenele HLA ale *locus*-ului B. Prezenţa anticorpilor dependenţi de limfocite este pusă de mulţi autori în legătură cu episoadele de rejecţie cronică, prezenţa lor nefiind semnalată în episoadele acute de respingere a alografei. Rolul lor biologic nu este încă cunoscut cu certitudine.

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, Voisin a fost primul care a demonstrat că în imunologia grefei există o categorie de anticorpi circulanți dotați cu o putere protectoare care permite grefonului de a funcționa normal în ciuda unor puternice reacții imunocelulare. Este foarte posibil ca, în ultimă instanță, soarta grefei să depindă tocmai de echilibrul între producția de anticorpi citotoxici și blocanți, pe de o parte și răspunsul imunologic mediat celular, pe de altă parte.

B. **Răspunsul imunitar celular în posttransplant este urmărit prin următoarele teste :**

1. Determinarea de subpopulație limfocitară T prin testul de rozetare E.

2. Limfoblastogeneza spontană a limfocitelor din sîngele periferic.

3. Stimularea cu mitogeni tip PHA și răspunsul la celule alogene în cultură mixtă.

Limfoblastogeneza spontană a limfocitelor din sîngele periferic este testul cel mai simplu de executat și unul din cele mai folosite în practica clinică în urmărirea răspunsului imunitar celular al primitorului față de grefă. Activarea spontană a limfocitelor cultivate reflectă răspunsul la o sensibilizare *in vivo* ce poate fi corelat cu debutul unei reacții de respingere.

Răspunsul limfocitelor primitorului față de mitogeni nespecifici tip PHA sau limfocite alogene poate da informații asupra dozelor de substanțe imunosupresive. Bolnavii cu transplant renal reușit au prezentat totdeauna un răspuns scăzut la acești stimuli.

În ultimul timp a fost introdus în monitorizarea pentru transplant de către Senitzer măsurarea în ser a nivelului interleukinei (Il—2) care constată că există o legătură între creșterea nivelului seric a Il—2 și apariția crizelor de rejet la 92,6% din cazurile cercetate. Din nefericire creșterea Il—2 poate fi întîlnită și în cazurile de infecții ceea ce face ca instituirea tratamentului antirejecție bazat numai pe această creștere să fie prematur. Aceeași corelație a fost găsită de către Yoshimura în creșterea nivelului seric al interleukinei 6 (Il—6).

În concluzie, monitorizarea imunologică înainte și după transplanare este deosebit de importantă, dar valoarea multor tehnici este controversată. Fiecare laborator de imunologie a transplantului tinde să folosească propriul său set de teste riguros selecționate. Sînt necesare încă multe studii pentru a dovedi care dintre aceste teste sînt mai utile pentru urmărirea soartei grefei și care pot aduce clinicianului elementele necesare în vederea ameliorării evoluției pacienților cu transplant renal atît în ceea ce privește transplantarea propriu-zisă, cît mai ales a urmăririi funcționalității organului grefat și a tratamentelor imunosupresive.

Atenția cercetătorilor este încă preocupată de explicarea multor elemente necunoscute în desfășurarea răspunsului imunitar, în cercetarea antigenelor tisulare care reprezintă cauza multor evoluții nefavorabile. Speranța noastră, a practicienilor, este îndreptată în așteptarea unor metode mai precise și ușor de executat în aprecierea *statusului* imun al primitorului, al compatibilității dintre donator și primitor și, mai ales, al posibilității diagnosticului precoce al crizelor de rejet, pentru a putea interveni cu mai mare promptitudine în prevenirea și tratarea lor.

Necesitatea ca laboratoarele de imunologie a transplantării să fie încadrate cu personal calificat de înaltă competență reprezintă unul din elementele esențiale în desfășurarea și extinderea activității de transplantare. Fără o echipă de imunologi specializați, această activitate rămîne de do-

Scanned with OKEN Scanner

meniul improvizației și este sortită încă stadiului de pionierat.

Din acest motiv, activitatea de transplantare de organe reprezintă o muncă de echipă, la care numeroși specialiști contribuie, fiecare în domeniul său pentru realizarea poate al celui mai îndrăzneț vis, al medicinii contemporane menit să redea omenirii speranța prelungirii vieții prin înlocuirea organelor bolnave.

Bibliografie

1. ADA, G. L. (1970) — Antigen binding cells intolerance and immunity. Transplant Rev. nr. 5, p. 105—129.
2. ADA, G. L., NOSSAL, G. (1987) — The clonal selection theory. Sci. An. 257 (2), p. 62—69.
3. ALLEN, P. M. (1987) — Antigen processing at the molecular level. Immunology Today, nr. 8, p. 270—273.
4. ALBRECHTSEN, D., ARNESEN, E., SOLHEIM, B. G., THORSBY, E. (1974) — Significance of HLA-DR matching and of B cell crossmatch tests in vitro and in cadaver renal transplantation. Transplant. Proc. nr. 9, p. 743—756.
5. ALEXANDER, G. P. J. (1970) — Etat actuel de la transplantation rénale en Belgique. Acta Chir. Belg., p. 409—424.
6. ALLISON, J. P., LANIER, L. L. (1987) — Structure function and serologic of the T-cell antigen receptor. Annual Review of Immunology, nr. 5, p. 533—540.
7. ALBERTS, B., BRAY, D., LEWIS, J., RAFT, M., ROBERTS, K., WATSON, D. J. (1990) — Biologie moleculaire de la celule. Flamarison Med. Sciences.
8. BACH, J. F. (1976) — Imunologie. Flammarion Médicine Sciences.
9. BURNET, F. M., FENNER, F. (1949) — The Production of Antibodies. Macmillan. Melbourne.
10. BRIGGS, D. J. (1989) — HLA Typing and Antibody Testing. Kidney Transplantation, p. 83—86, P. J. Morris, W. B. Saunders Comp. London.
11. CARPENTIER, Ch. B., STROM, T. B. (1980) — Transplantation Immunology. In clinical Immunology Ed. by Ch. W. Parker.
12. CERILLI, C. J. (1988) — Organ Transplantation and Replacement. J. B. Lippincott. Maryland.
13. CHIOREANU, M. (1983) — Imunologie pentru chirurgi și anesteziologi. Ed. Dacia. Cluj-Napoca.
14. DAVIES, M. M., BJORKMAN, P. J. (1988) — T-cell antigen receptor genes and T-cell recognation. Nature, nr. 334, p. 395—402.
15. DAUSSET, J. (1976) — Le complex HLA. Immunogénétique du sistem HLA. Les séries allélique HLA-A-B-C. Nouv. Presse Med. nr. 5, p. 1 301—1 309.
16. DALLMAN, J. M., MORRIS, J. PETER (1989) — The immunology of Rejection. p. 15—36. Kidney Transplantion. P. J. Morris, W. B. Saunders. Comp. London.
17. DAUSSET, J. (1978) — International Forum Fifteen Years of HLA. What is the importance of HLA compatibility for clinical outcome of renal transplantation. Vos Sarg. nr. 34, p. 171—182.
18. DAUSSET, J., COLOMBANI, J. (1972) — Groupes leucocytaires et plaquetaires. Antigènes d'histocompatibilité en Immunologie. Red. P. Bordet. Flammarion.
19. DAUSSET, J. (1958) — Iso-leuco-anticorps. Acta haemat nr. 20, p. 152—164.
20. EGGERS, W. P. (1988) — Effect of Transplantation on the Medicare End-Stage Renal Disease Program. New Jour. of Med. nr. 318, p. 223—229.
21. GORER, P. A., LYMAN, S., SNELL, G. D. (1948) — Studies of the genetic and antigenic basis of tumor transplantation. Linkage between a histocompatibility gene and fused in minoe. Proc. roy. Soc. Biol., nr. 135, p. 499—505.
22. GRAVES, M. S., OWEN, J. J. T., RAFF, M. C. (1973) — T and B Lymfocytes: Origines, Properties and Roles in Immune Responses. Amsterdam. Excerpta Medica.
23. HAMBURGER, J., CROSNIER, J., DORMONT, J., FRANCOIS BACH, J. (1971) — La Transplantation Rénale. Ed. Flammarion.
24. HOOD, L., STEINMATZ, K., MALISSEN, B. (1983) — Genes of the major histocompatibility complex of the mouse. Annual Rewiew of Immunology, nr. 1, p. 529—568.
25. ILINCA DOINA, POPESCU, A., PÎSLĂRAȘU, M., STINEA, E. (1983) — Monitorizarea Imunologică în transplantarea renală. Sesiunea Acad. de Științe Medicale. Tg. Mureș.
26. KISSMEYER-NIELSEN, F. et al (1970) — The HLA System in Relation to Human Transplantation in Histocompatibility Testing. Ed. P. I. Terasaki. Munksgaard. Copenhagen.

Scanned with OKEN Scanner

3.

Receptorul grefei renale. Selecția, evaluarea și pregătirea lui pentru transplantarea renală

E. PROCA

Datele statistice relativ recente relevă că numărul bolnavilor cu insuficiență renală a crescut în ultimii ani și este de așteptat să crească în continuare. Se estimează că în fiecare an, în S.U.A., la un milion de locuitori există 80 de bolnavi cu deficiențe renale grave (Shantharam, 1).

Fenomenul nu poate fi explicat satisfăcător, dar probabil el este rezultanta mai multor factori, între care menționăm explozia populațională, creșterea duratei medii de viață (după 30 de ani *clearance*-ul de creatinină scade cu 1% pentru fiecare an de vîrstă), multiplicarea factorilor nefrotoxici (droguri, infecții, chirurgie extensivă, reanimări prelungite etc.), indice crescut de depistare etc.

În țara noastră, cifrele furnizate de Centrul de calcul și statistică sanitară par să confirme această tendință.

Prezentăm analiza statistică a unor date privind bolnavii spitalizați pentru insuficiență renală, care a fost făcută și aparține directorului centrului susamintit, dr. Traian Ionescu și căruia îi mulțumim pentru colaborare (fig. 5; fig. 6).

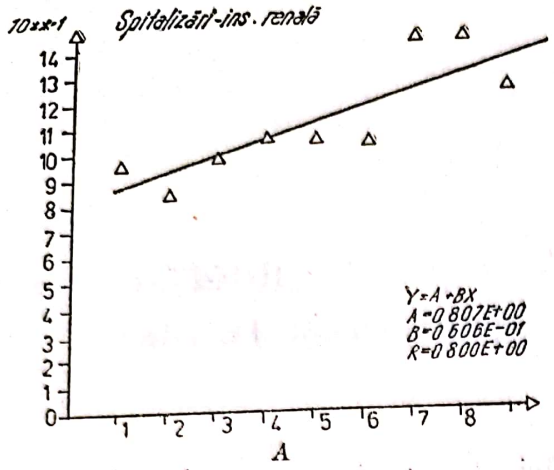
Spre deosebire de insuficiența ireversibilă a unor organe vitale, care — odată ajunsă în stadiul final — nu are altă terapeutică decît eventuala înlocuire a organului definitiv compromis (ficat, cord, pulmon și, într-o anumită măsură, pancreasul), insuficiența renală cronică beneficiază în prezent de două metode terapeutice, cu eficacitate relativ comparabilă în ceea ce privește prognosticul vital al bolnavului, dar cu probleme specifice, inclusiv prețul de cost, foarte diferite, ceea ce face ca opțiunea pentru una sau alta dintre ele să nu fie nici simplă, nici lipsită de consecințe pentru bolnav, familia lui sau societate. Este vorba de dializa cronică și de transplantarea renală.

Ambele metode au înregistrat progrese remarcabile, care le situează printre cele mai proeminente realizări ale medicinii moderne.

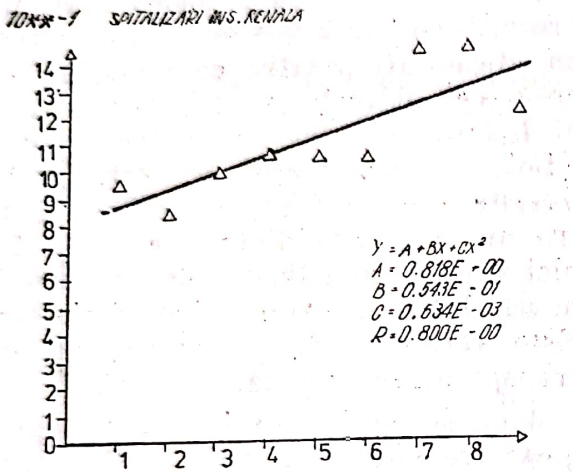
Astfel, hemodializa beneficiază în prezent de aparate perfecționate, care de la un an la altul devin tot mai sofisticate, mai electronizate, mai computerizate, mai ușor de asamblat și de urmărit, ceea ce a permis nu numai creșterea numărului absolut de bolnavi dializați, dar și extinderea programului de epurație la domiciliul pacientului și apariția unei forme particulare de hemodializă la Centrul medical, în care pacientul își face totul, inclusiv puncția fistulei arteriovenoase, ceea ce reduce simțitor numărul personalului de supraveghere, cu consecințe previzibile asupra relației cost-eficiență.

S-au diversificat și procedeele propriu-zise de hemodializă, mai bine adaptate particularităților unui anu-

Scanned with OKEN Scanner



A



B

Fig. 5 A, B — Date statistice.

Bolnavii spitalizaţi de insuficienţă renală

ANII		*CAZURI SPITALIZARE*
1980	1	9585
1981	2	8361
1982	3	9839
1983	4	10631
1984	5	10457
1985	6	10317
1986	7	14260
1987	8	14425
1988	9	12001

Se observă că atît deapta (fig. 5 A) cît şi parabola (fig. 5 B) exprimă aceeaşi evoluţie a fenomenului.

Indicele de corelaţie în ambele cazuri este de 0,80.

În cazul dreptei funcţia este:

$$Y = A + Bx$$

$A = 0{,}807$

$B = 0{,}060$

În cazul parabolei funcţia este:

$$Y = A + Bx + Cx^2$$

$A = 0{,}818$

$B = 0{,}0543$

$C = 0{,}00063$

Tendinţa de creştere a cazurilor este constantă.

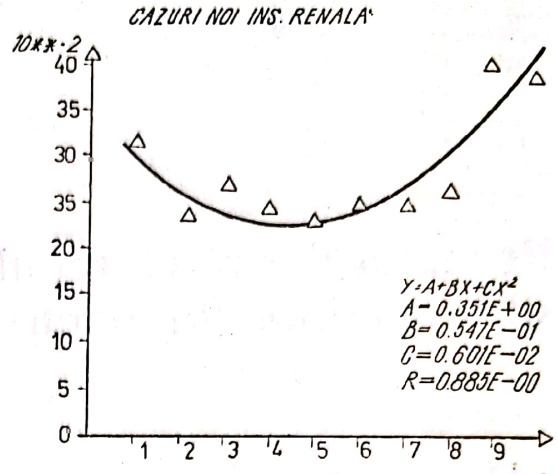


Fig. 6 — Date statistice.

Cazuri noi de îmbolnăvire pentru insuficienţa renală

X ANII		*Y CAZURI NOI*
1980	1	3163
1981	2	2222
1982	3	2657
1983	4	2438
1984	5	2294
1985	6	2479
1986	7	2409
1987	8	2600
1988	9	4005
1989	10	3837

Din cele 22 curbe de regresie s-a ales curba parabolizată de regresie:

$$F(x) = A + Bx + Cx^2$$

$A = 0{,}351$

$B = -0{,}0547$

$C = 0{,}00601$

Indicele de corelaţie între X (anii numerotaţi de la 1 la 10) şi Y (cazuri noi de boală) este de 0,885.

Indicele reflectă tendinţa de creştere a cazurilor în ultimii ani care în seria luată, depăşeşte punctul de plecare pe ţară.

mit bolnav, astfel că diversele combinaţii de hemodializă secvenţială — ultrafiltraţia — ultradiafiltraţia — hemoperfuzia, au drept rezultat terapeutic nu numai prelungirea vieţii bolnavului dializat, dar şi creşterea calităţii vieţii lui, cu mai bună reinserare familială şi socială.

S-a extins de asemenea dializa peritoneală, aplicabilă astăzi unui număr tot mai mare de bolnavi, mai ales sub noua formă de dializă peritoneală continuă ambulatorie. Acest progres

Scanned with OKEN Scanner

a fost consecința perfecționării accesului în cavitatea peritoneală, realizat prin catetere speciale implantabile, bine tolerate, care permit bolnavului să-și instileze singur lichidul de dializă.

Neavînd încă experiență personală cu acest tip de cateter, trebuie să acordăm credit celor care afirmă că metoda a fost aplicată chiar populațiilor nomade, care trăiesc în corturi!

Nici transplantarea renală nu a stat pe loc în acești ani. Dacă tehnica chirurgicală propriu-zisă de grefare a rămas relativ neschimbată față de cea utilizată în urmă cu 30 de ani, perfecționarea testelor de histocompatibilitate, dar mai ales progresele realizate în imunosupresie au schimbat radical premisele problemei, făcînd din transplantarea renală nu numai un procedeu de rutină, din ce în ce mai des utilizat, dar și un procedeu de elecție în tratamentul insuficienței renale terminale.

Cu aceste cuvinte Peter J. Morris își încheie prefața scrisă la Oxford în 1988 pentru a treia ediție a cărții „Transplantarea renală" apărută în editura W. B. Saunders.

Afirmația trebuie acceptată nu numai pentru că vine de la o autoritate în materie, dar și pentru că este verificată de practica zilnică.

Într-adevăr, transplantarea renală reușită reintegrează bolnavul într-o viață practic normală, cu capacitate de muncă recîștigată. El revine la activitățile desfășurate înainte de a se îmbolnăvi, inclusiv la cele sportive sau de soț afectuos.

Scăpat de avatarurile dializei extrarenale, are timp mai mult pentru el și pentru familie, cheltuiește mai puțin pentru propria-i sănătate și cîștigă mai mult pentru el și pentru ai lui.

Fără nici o excepție, toți bolnavii cu grefă renală cu care am vorbit sau pe care i-am operat ne-au declarat că se simt mult mai bine după transplantare dect în perioada de dializă, chiar dacă unii nu puteau să explice în ce constă acest mai bine.

Cum însă „în natură nimic nu se dă, totul se plătește" (Roy Emerson, în „*Essay on Compensation*"), bolnavul transplantat plătește cu riscurile operației majore, ale imunosupresiei permanente și ale rejecției încă imperfect controlată actualmente.

Dacă ar fi să facem o comparație sumară cu ceea ce este pro- și contra procedeelor de epurație extrarenală, am recunoaște că viața sub dializă cronică nu este foarte ușoară, că bolnavul este legat de un aparat și de un loc, că trebuie să poarte o fistulă vasculară sau un tub intraperitoneal, că echilibrul lui biologic este instabil și anemia greu corectabilă, că cheltuiește mult și se resemnează în unele privințe.

Totuși, un aparat de dializă se găsește mai ușor decît un rinichi de transplantat, bolnavul dializat nu are complicațiile administrării cronice de Cortizon și imunosupresoare, iar perspectiva de viață a unui bolnav dializat și a unui purtător de grefă renală cadaverică este aproximativ aceeași.

S-a argumentat că morbiditatea mai mare a bolnavilor dializați se datorează vîrstei lor mai înaintate, deoarece există o tendință generală, încă persistentă, ca bolnavii tineri să fie incluși în lista de așteptare pentru grefare, iar cei vîrstnici, cu risc operator proporțional mai mare, să fie dializați. Totuși, în toamna anului 1990 am vizitat Centrul de Dializă din Lausanne condus de profesorul J. P. Wauters unde am văzut mulți bolnavi în vîrstă de peste 80 de ani, aflați în hemodializă cronică îndelungată. M-a impresionat în special unul de 84 de ani, cu stare generală excelentă, activ, care de 22 de ani făcea două dialize pe săptămînă prin aceeași fistulă arteriovenoasă!

Scanned with OKEN Scanner

El era unul din bolnavii care îşi făceau singuri dializa !

Nu este în intenţia noastră să discutăm în acest capitol care din cele două metode, dializa sau transplantarea, este mai bună, ce pledează pro şi ce pledează contra fiecăreia. Esenţialul constă în aceea că ambele fac parte din terapia de substituţie renală (RRT = *renal replacement therapy)* şi că opţiunea pentru una sau alta depinde de factori medicali, familiali, sociali, economici şi, nu în ultimul rînd, de preferinţa bolnavului.

Un exemplu în favoarea acestui eclectism îl constituie Elveţia, ţară care s-a situat pe primul loc între toate ţările occidentale în ceea ce priveşte terapia substitutivă a insuficienţelor renale. Astfel, în anul 1982, numărul bolnavilor cu uremie terminală trataţi era de 1849, respectiv 284,5/10^6 locuitori; 821 (44,4%) pacienţi făceau hemodializă la centru, 205 (11,1%) se dializau la domiciliu, 115 (6,2%) erau incluşi în programul de hemodializă-*self* care, 190 (10,2%) erau în dializă peritoneală continuă ambulatorie (CAPD), iar 518 (28%) aveau un transplant renal funcţional (2).

Elveţia a fost, în anii mai recenţi, egalată sau chiar depăşită din acest punct de vedere de alte ţări, care, la un milion de locuitori asigură terapia substitutivă renală la 302,1 bolnavi în Israel, 308 în Belgia, 273 în Germania, 268 în Franţa, 252 în Italia, 242 în Spania, 240,5 în Suedia.

La polul opus se situează Cehoslovacia cu 60 de bolnavi, Bulgaria cu 78,3, Ungaria cu 38,1, Polonia cu 25,1, Turcia cu 9,5, Liban cu 4,1 (datele sînt culese din Raportul combinat asupra dializei şi transplantării în Europa, 1984 — Hospal, Basel).

La noi în ţară situaţia nu poate fi prezentată, în primul rînd datorită lipsei datelor statistice centralizate.

La această situaţie s-a ajuns în primul rînd datorită costului foarte ridicat al îngrijirii bolnavilor uremici. Astfel, pentru un bolnav în hemodializă se cheltuiesc anual 40 000 dolari, în dializă peritoneală 35 000 dolari, un bolnav cu transplant renal costă 37 000 dolari în primul an şi 5 000—7 000 dolari pentru fiecare an următor. Adăugînd la aceste cifre şi suma de 3 miliarde dolari cheltuită în 1989 de oficiul de administraţie financiară a îngrijirii sănătăţii în USA (3) pentru tratamentul bolnavilor cu uremie terminală, ne putem face o idee generală despre profundele implicaţii socio-economice ale problemei. Tot de aici rezultă că, în afară de calitatea superioară a vieţii pe care o asigură bolnavului, faţă de orice procedeu de dializă, transplantarea renală se dovedeşte mai economicoasă pentru bugetul acordat sănătăţii, astfel că ofensiva generală întreprinsă în toate ţările civilizate, în anii recenţi, pentru încurajarea şi extinderea acestei metode terapeutice capătă sens.

Astfel, în SUA, în 1978 s-a aprobat prelungirea de la un an la trei ani a ajutoarelor financiare pentru bolnavii transplantaţi şi s-a crescut alocaţia bănească acordată pentru obţinerea de rinichi în vederea grefării; în 1984 Congresul american a votat actul naţional pentru transplantarea de organe, în 1986 Oficiul transplantelor de organe din Serviciul de Sănătate publică a aprobat 40 de burse agenţiilor care procură grefe, în 1986 s-a aprobat finanţarea integrală din bugetul federal al costului imunosupresiei pentru primul an după operaţie, măsuri ajutătoare care se adaugă multor altora deja existente (inclusiv transportul gratuit pentru dializă) (3).

Rezultă din aceste date că, fără implicarea sistemului naţional de ocrotire a sănătăţii şi asistenţă socială, această gravă problemă de sănătate

Scanned with OKEN Scanner

nu poate fi soluționată prin eforturile unui spital și cu atît mai puțin ale unei clinici.

Pentru noi, prima mare problemă care se impune este organizatorică și ea trebuie să înceapă prin definirea conceptului de insuficiență renală ireversibilă. Din punct de vedere terapeutic, aici deosebim două grupe mari de bolnavi: cu forme ușoare-medii de insuficiență renală cronică și insuficiențele renale ireversibile ajunse în stadiul terminal. În prima categorie sînt incluși bolnavii cu diureză conservată și care au *clearance*-ul de creatinină peste 10% din cifra normală (100—120 ml/min/1,73 m² suprafață corporală la bărbat și 90—110 ml/min/1,73 m² suprafață corporală la femeie). Aceștia pot fi tratați prin metode medicale constînd din asigurarea rației calorice zilnice adecvate, cu restricția proteinelor la ceea ce este necesar asigurării acizilor aminați esențiali, respectiv 20—40 g proteine cu valoare biologică ridicată, restricția aportului de sodiu și potasiu la cît este necesar, restricția alimentației lactate excesive pentru a diminua aportul de fosfor, tratamentul antiacid și antifosfatic, tratamentul hipertensiunii arteriale, supleere calcică și vitaminică, corectarea anemiei prin eritropoietină, la nevoie diuretice, combaterea infecțiilor, regim de viață adecvat etc.

Bolnavii din grupa insuficiențelor renale terminale, la care, cu toate măsurile corectoare, viața nu mai este posibilă prin activitatea propriilor rinichi, deci cu *clearance*-ul de creatinină sub 10% din valoarea normală (unii avansează cifra de 5% sau se orientează după cifra creatininei plasmatice), nu mai pot supraviețui numai prin tratament medical. Ei trebuie incluși într-un program terapeutic de supleere a funcției epuratorii renale pentru tot restul vieții lor, respectiv dializa și transplantarea renală.

Întotdeauna se începe cu dializa extrarenală, într-una din formele care acordă bolnavului cele mai bune șanse de recuperare și-i asigură calitatea vieții cît mai aproape de normal.

În principiu, bolnavii pot fi menținuți în dializă timp indefinit, astfel că problema selectării candidaților pentru transplantare renală se reduce de fapt la alegerea celor care pot sau trebuie să fie dializați în continuare permanent și a bolnavilor care ar beneficia mai mult de transplantarea renală. Altfel spus, tratamentul de bază al insuficienței renale cronice aflată în stadiul terminal este reprezentat de hemodializă și dializa peritoneală.

Nu toți acești bolnavi pot fi transplantați și nici de la începutul terapiei de suport renal. Din lotul mare de bolnavi dializați vor fi selectați numai acei bolnavi care au șanse mai bune de supraviețuire, de bunăstare și de calitate a vieții prin transplantarea renală în comparație cu ceea ce se obține prin dializă, cu condiția expresă ca să nu existe, concomitent sau în perspectivă, maladii asociate necorectabile care să contraindice operația de grefare renală sau care să amenințe soarta grefei renale.

În selectarea candidaților pentru grefă renală, în afara considerentelor biologice, trebuie să ținem seama și de unele considerente etice, pe care J. Gründel (4) le-a sintetizat într-un fel care nu mai necesită comentarii:

a. Transplantarea să fie necesară, să aibă șanse de succes și să nu fie întreprinsă ca un experiment uman.

b. Succesul transplantării trebuie să fie nu unul de natură generală, ci trebuie să asigure obiective precise cazului dat.

c. Transplantarea nu trebuie efectuată precipitat, *in extremis*, ceea ce ar antrena insuficienta ei pregătire.

Scanned with OKEN Scanner

d. Transplantarea trebuie efectuată cu consimțămîntul pacientului, cînd acesta îl poate da. Dacă pacientul și-a pierdut cunoștința, consimțămîntul poate fi presupus.

Opiniem că aceste principii se aplică în mare și transplantării renale, dar nu cu aceeași gravitate ca pentru transplantarea cardiacă sau hepatică. Insuficiența renală amenință viața într-un timp mult mai îndelungat, iar viața nu este așa de brutal curmată ca în insuficiența cordului sau a ficatului. Și dacă totuși le comparăm, pentru rinichi există alternativa hemodializei, astfel că echipa de transplantare renală are timp suficient să se pregătească, să experimenteze, să planifice, să se rutineze, să evite imoralitatea unui act pseudoștiințific.

În selectarea candidaților pentru grefă renală se va ține seamă de obiective care trebuie să precizeze: riscul operator, maladia cauzatoare a insuficienței renale terminale, maladiile asociate și modalitatea pregătirii pacientului pentru transplantare.

I. Factorii de risc pentru transplantarea renală

În anul 1984, scriam în Tratatul de Urologie, volumul VIII/2, la pagina 442, că cel mai bun candidat pentru transplantarea renală îl reprezintă bolnavul cu insuficiență renală cronică decompensată, tînăr sau relativ tînăr, cu stare generală bună, vase sanguine de bună calitate, fără coexistențe morbide hepatice sau de altă natură, neinfectat, cu aparat urinar excretor normal, în care boala de bază este o nefropatie primară care nu recidivează (de exemplu, maladia polichistică renală, displazia renală).

La vremea respectivă, bolnavii care nu corespundeau criteriilor de mai sus erau considerați ca avînd risc operator mare sau chiar prohibitiv pentru transplantarea renală, fiind, în consecință, excluși din lista candidaților potențiali, dar cu menținerea lor în programul de dializă cronică.

Datorită progreselor terapeutice înregistrate în anii recenți, multe din contraindicațiile semnalate atunci nu-și mai păstrează validitatea.

Le vom analiza în detaliu:

a. **Vîrsta.** Majoritatea centrelor de transplantare renală nu mai recunosc actualmente vîrsta de 60 de ani ca limită superioară, peste care riscul chirurgical devine inacceptabil.

S-a considerat că la bolnavul vîrstnic, morbiditatea postoperatorie era condiționată în bună măsură de imunosupresia indispendabilă funcționării grefei.

Imunosupresoarele utilizate astăzi (Ciclosporina, FK 506) sînt mai active și mai ușor maniabile, ceea ce a permis scăderea semnificativă a dozelor utilizate, cu mai puține efecte colaterale indezirabile, astfel că limita superioară de vîrstă a devenit mai laxă, fiind împinsă mult după 70 de ani.

Rămînînd pe teren practic, trebuie să subliniem — totuși — că peste această vîrstă se preferă în general — și aproape în toate centrele — dializa peritoneală ambulatorie continuă, care este bine tolerată.

Mai intervine și raritatea rinichilor oferiți pentru grefare, astfel că atunci cînd se obține un rinichi de cadavru, el este dirijat cu predilecție pentru receptorii tineri, care au perspective de viață mai lungă decît cei vîrstnici.

Aceeași schimbare de atitudine se constată și față de vîrstele mici. Dacă acum două decade copiii sub 8 ani erau considerați ca avînd risc major,

Scanned with OKEN Scanner

atît din motive imunologice, cît mai ales datorită dificultăților tehnice ale grefării propriu-zise (vase mici, spațiu retriperitoneal insuficient pentru plasarea unui rinichi de adult etc.), în prezent transplantarea a devenit posibilă sub vîrsta de 5 ani și nu rare sînt grefările efectuate la vîrsta de un an (5). Rezultatele înregistrate au fost atît de bune, cu reluarea creșterii corporale în ritm normal, dezvoltare psihică corespunzătoare etc., încît transplantarea renală este astăzi privită ca metoda de elecție în tratamentul insuficiențelor renale terminale la copii.

Totuși, vom reține că rezultatele transplantării efectuate la copiii sub vîrsta de 4 ani sînt — comparativ — mai slabe, iar în primele 6 luni de viață transplantarea nu se recomandă.

Problema are încă multe necunoscute, se studiază intens comportarea unui rinichi de donator vîrstnic în organismul receptor al unui copil, ca și modul de creștere al unui rinichi de copil grefat la un receptor vîrstnic, dar în ansamblu s-a afirmat că tinerii apreciază mai mult decît vîrstnicii beneficiile unei grefe renale care funcționează bine, motiv pentru care s-a propus ca transplantarea renală să devină tratamentul *inițial* pentru bolnavii sub 35—40 de ani.

b. **Denutriția cronică, anemia avansată** și **caşexia** au fost de asemenea apreciate ca justificate motive de a contraindica transplantarea renală. Aceste stări se întîlnesc astăzi mai rar, deoarece dializa, regimul alimentar echilibrat, combaterea anemiei prin administrarea de eritropoietină, prevenirea și tratamentul infecțiilor cu antibiotice active și nefrotoxicitate redusă reușesc să mențină bolnavul vreme îndelungată într-un echilibru biologic bun, cu risc operator acceptabil.

c. Tot mai rare în prezent decît în trecutul relativ apropiat sînt **insuficiențele cardiace grave** care complică maladia renală terminală, datorită utilizării judicioase a hemodializei secvențiale (alternanța hemofiltrație — hemodializă), combaterii retenției sodate, a hipertensiunii arteriale etc. La bolnavii cu insuficiență cardiacă refractară, transplantarea renală devine inoportună.

d. **Maladiile neoplazice** evoluînd la bolnavul uremic au fost incluse încă de la început în lista contraindicațiilor absolute ale transplantării renale, deoarece s-a anticipat că imunosupresia medicamentoasă necesară protecției grefei ar putea avea riscul diseminării neoplazice.

Actualmente contraindicația a devenit mai laxă, în sensul că dacă un pacient uremic sub dializă a fost tratat eficace pentru un neoplasm oarecare și în următorul an nu manifestă recidivă locală sau diseminare, el poate fi inclus pe lista candidaților în vederea transplantării (cei prudenți au fixat limita de așteptare la 3 ani !).

Susceptibili de transplantare sînt și bolnavii cu neoplasme care metastazează rar, cum sînt carcinoamele cutanate scuamoase sau *basal cell carcinoma* și carcinoamele prostatice zise academice, respectiv stadializate A_1 (cancer histologic fără expresie clinică sau umorală). În principiu, incidența recidivelor maligne este invers proporțională cu timpul scurs între tratamentul tumorii și efectuarea transplantului (Penn, citat 6).

Atenție specială necesită neoplasmele care sînt ele însele cauză de uremie sau al căror tratament radical conduce la suprimarea funcției renale. Aici se încadrează cancerele renale primitive bilaterale sincrone, cancerele bilaterale metacrone și cancerele evoluînd pe rinichi unic congenital

Scanned with OKEN Scanner

sau funcţional. Mai frecvent bilaterale sînt nefroblastoamele Wilms, cu incidenţă pînă la 10%, în timp ce tumorile Grawitz sînt relativ rare bilateral, în jur de 2,5%.

Pentru a asigura radicalitatea oncologică, chirurgul urolog ar trebui să execute excizia totală largă a rinichiului, împreună cu fasciile lui şi ganglionii sateliţi, ceea ce înseamnă în realitate un bolnav anefric. Ca atare, chirurgul urolog oscilează între o excizie mai puţin radicală, dar care conservă destul parenchim renal funcţional care să asigure epuraţia şi nefrectomia lărgită urmată de dializă permanentă.

Experienţa personală consemnează 530 de cancere renale diverse, la care s-au practicat 33 de operaţii conservatoare (proporţie 6,2%). Dintre acestea, numai 9 au fost operaţii deliberate, restul fiind efectuate de necesitate (rinichi unic sau bilateralitate).

Am înregistrat unele rezultate remarcabile (supravieţuiri între 6 şi 10 ani în 4 cazuri), dar şi 2 recidive locale la mai puţin de 2 ani de la operaţia limitată. Din acest motiv apreciem că radicalitatea oncologică rămîne singurul criteriu pentru exereza chirurgicală, care trebuie respectat chiar în caz de rinichi unic. Bolnavul are mai multe şanse să trăiască fără rinichi sub dializă cronică, decît cu recidivă neoplazică datorită exciziei insuficiente. În plus, odată ce tumoarea a fost complet excizată, el va putea deveni candidat pentru transplantarea renală ca oricare alt bolnav cu insuficienţă renală terminală.

e. **Tuberculoza pulmonară,** ca şi alte forme de tuberculoză viscerală, existentă în antecedente sau activă, la bolnavii care aşteaptă sub dializă, reprezintă un risc suplimentar sever pentru transplantarea renală, fiind posibile reactivări sau acutizări evolutive provocate de tratamentul imunosupresor.

În seria noastră de bolnavi transplantaţi, un tînăr a făcut pleurezie serofibrinoasă după 8 ani de evoluţie favorabilă, urmată de abces tuberculos cerebral, care a fost drenat chirurgical. A suportat fără semne de toxicitate tratamentul tuberculostatic, menţinîndu-şi probele funcţionale ale rinichiului grefat la nivelul normal dinaintea îmbolnăvirii (Fig. 7 şi Fig. 8).

În opinia lui Steinmüller (5), bolnavii cu tuberculoză activă trebuie trataţi specific minimum 2 ani înainte de transplantare.

Cei care au avut o formă de tuberculoză viscerală în antecedente îndepărtate, dar care s-a dovedit stabilizată timp de mulţi ani, pot fi transplantaţi, cu condiţia de a fi atent controlaţi, pentru a putea fi trataţi cu tuberculostatice la cel mai mic semn de reactivare.

Deşi testul cutanat la tuberculină furnizează multe rezultate fals negative (5), va putea fi efectuat la cei cu antecedente clinice de tuberculoză, în vederea tratamentului profilactic cu doze adecvate pentru prevenirea acumulării toxice.

f. În categoria bolnavilor cu risc crescut pentru transplantarea renală trebuie incluşi şi cei care au suferit de **hepatită,** rămînînd purtători cronici de antigen B (5). Ei înregistrează mortalitate mare postoperatorie, explicată în primul rînd de hepatotoxicitatea Azathioprinei utilizată ca imunosupresor.

În prezent a devenit posibilă scoaterea acestui drog din schema terapeutică, prin înlocuirea cu alte imunosupresoare fără toxicitate hepatică, astfel că interdicţia transplantării renale la cei cu hepatită cronică va putea fi reanalizată.

Totuşi, datele din literatură rămîn în continuare controversate în această

Scanned with OKEN Scanner

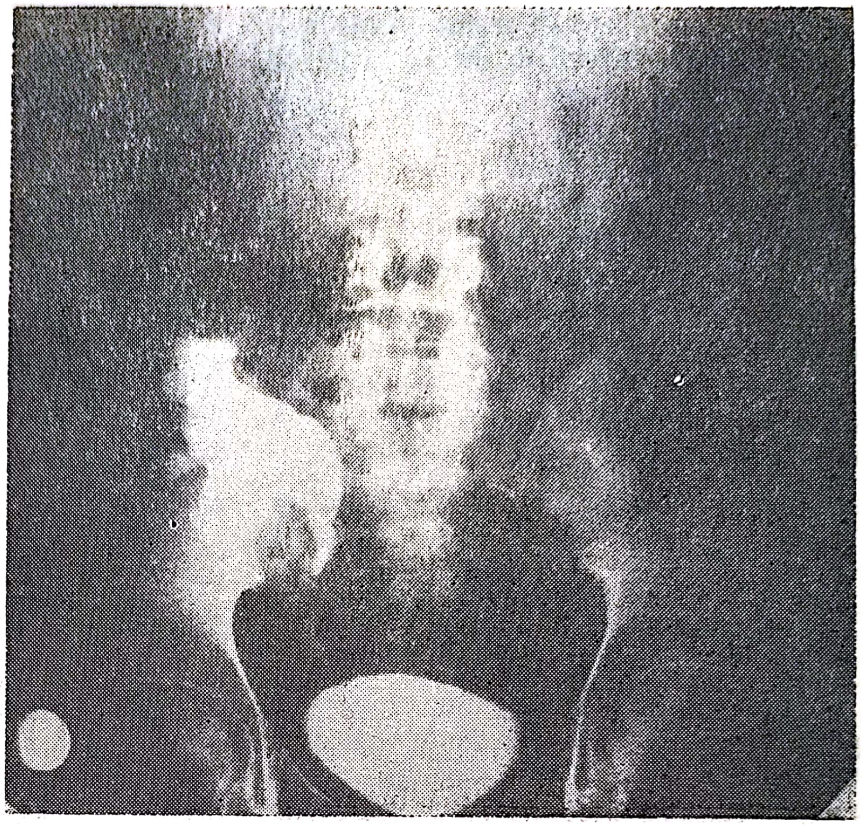


Fig. 7 — Urografia bolnavului T.M., la 8 ani după transplantarea renală, cînd a dezvoltat abces tuberculos cerebral.

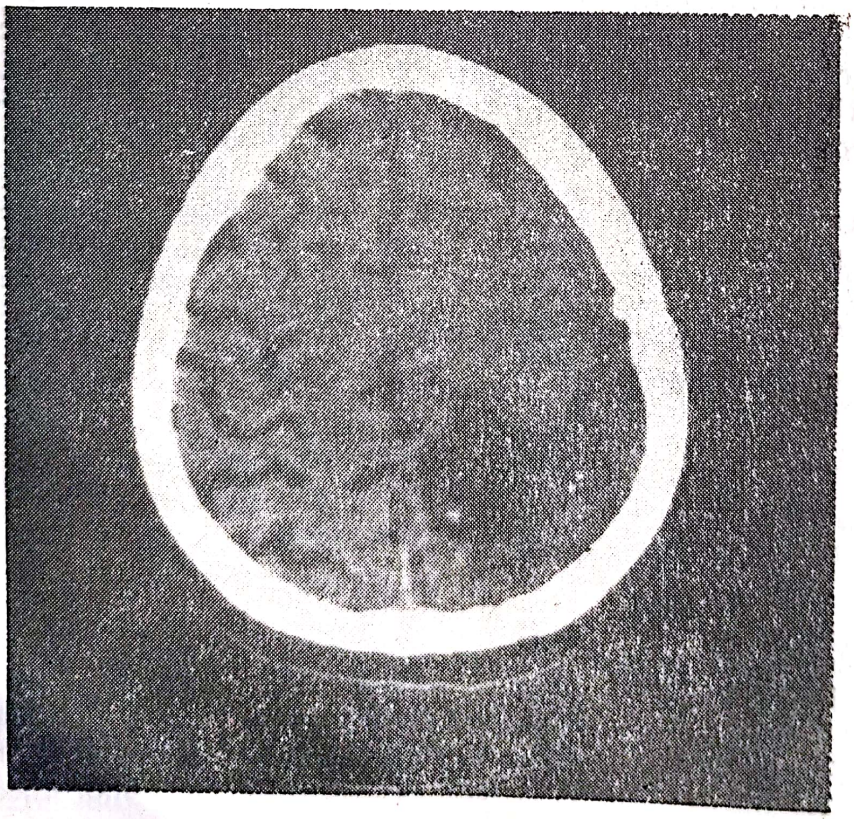


Fig. 8 — Tomografia computerizată craniană a bolnavului transplantat T.M., demonstrînd prezenţa colecţiei supurate tuberculoase în lobul parietal drept.

Scanned with OKEN Scanner

problemă, deoarece Brunner (citat de 6) afirma că purtătorii de hepatită B au perioade mai lungi de funcționare a grefei renale în comparație cu pacienții antigen-negativi, iar prezența de anticorpi anti Hb are efecte adverse, observații care au fost infirmate de alți cercetători (Sengar, citat 6).

g. În lista maladiilor și stărilor care contraindică transplantarea renală mai pot fi incluse **insuficiența respiratorie cronică, leziunile vasculare extensive cerebrale, coronare** sau **periferice, infecțiile cronice rezistente la tratament, sindromul imunodeficienței cîștigate, tulburări persistente de coagulare, întîrziere mintală severă, psihozele, alcoolismul, drogații, demența de dializă** și **obezitatea avansată.**

Anomaliile congenitale ale tractului urinar, care pot fi rezolvate prin operații reconstructive, sub protecția hemodializei, permit includerea bolnavului printre candidații la transplantare, excepție făcînd doar formele foarte grave, ca de pildă extrofia vezicală.

II. Maladia renală cauzatoare de insuficiență renală

Selecția eventualilor receptori de grefă renală trebuie să țină seama de nefropatia care a condus la insuficiența renală, atît datorită influenței acesteia asupra actului operator propriu-zis, cît mai ales datorită posibilității de a influența evoluția ulterioară a rinichiului transplantat.

Numărul bolilor care pot determina insuficiență renală este relativ important, cu frecvență greu de stabilit exact și distribuție diferită, în funcție de regiunile geografice considerate.

În Europa incidența acestora ar fi de aproximativ 200 cazuri/10^6, iar ordinea prezentată de registrul Asociației Europene de Dializă și Transplantare (Briggs, 6) este următoarea :

— Glomerulonefrita	— 28,3 %
— Pielonefrita/nefrita interstițială	— 17,1 %
— Diabetul zaharat	— 10,2 %
— Maladia polichistică renală	— 9,4 %
— Nefropatii vasculare	— 8,3 %
— Maladii sistemice nediabetice	— 4,6 %
— Nefropatii medicamentoase	— 3,3 %
— Boli ereditare	— 3,3 %
— Etiologie nesigură	— 12,8 %

Maladiile urologice dețin, de asemenea, un număr important de cazuri care ajung în stadiul de insuficiență renală — litiaza renală idiopatică, litiaza renală de infecție, unde se includ și calculii coraliformi, cistinuria, tulburările produse de conductele intestinale asupra aparatului urinar superior, maladiile obstructive cronice (valve uretrale, afecțiuni prostatice etc.), vezica neurogenă, fibroza retroperitoneală.

Între maladiile sistemice cauzatoare de uremie cronică Briggs (6) enumeră lupusul eritematos sistemic, maladia amiloidă, maladia Fabri, cistinoza, purpura Henoch-Schönlein, poliarterita nodoasă și sclerodermia.

Pentru a sublinia importanța pe care maladia cauzatoare de insuficiență renală o poate avea asupra funcției viitorului transplant renal, în sensul șanselor reduse de succes, al unor probleme speciale, dar mai ales al transmiterii bolii cauzale rinichiului grefat, Briggs (6) a alcătuit o listă de boli în care este indicată transplantarea renală, după cum urmează :

- *Glomerulonefrite :*

1. Idiopatice și postinfecțioase
2. Membranoase
3. Mezangiocapilare (Tip I)
4. Mezangiocapilare (Tip II)$^+$
5. Nefropatia IgA$^+$
6. Antimembrană bazală glomerulară

Scanned with OKEN Scanner

7. Glomeruloscleroza focală
8. Maladia Henoch-Schönlein

• *Pielonefrita cronică* (nefropatia de reflux)

• *Ereditare :*

1. Rinichi polichistici
2. Nefronoftizia
3. Nefritele (inclusiv sindromul Alport)

• *Metabolice :*

1. Diabetul zaharat⁻
2. Oxaloza⁺
3. Cistinoza
4. Maladia Fabri°
5. Amiloidoza⁺
6. Guta

• *Uropatia obstructivă*

• *Intoxicații*

1. Nefropatia de analgezice⁻
2. Abuzul de opiacee

• *Maladii multisistemice*

1. Lupus eritematos sistemic
2. Vasculite
3. Scleroza sistemică progresivă

• *Sindromul uremic hemolitic*

• *Tumorile*

1. Tumorile Wilms⁻
2. Carcinomul renal⁻
3. Carcinomul incidental
4. Mielomul°

• *Congenitale*

1. Hipoplazia renală
2. Rinichiul în potcoavă

• *Insuficiența renală acută ireversibilă*

1. Necroza corticală
2. Necroza tubulară acută

• *Traumatismele*

Maladiile însemnate cu ⁺ recidivează frecvent după transplantare, cele notate cu ⁻ au aspecte speciale care vor fi analizate, iar în maladiile evidențiate cu ° succesul transplantării este mult diminuat comparativ cu celelalte boli.

□ **Glomerulonefritele.** Reprezintă, în toate statisticile consultate, — inclusiv la grupul nostru de bolnavi — cea mai frecventă cauză de insuficiență renală și, în același timp, grupul de maladii primare care recidivează cel mai frecvent după transplantare. Frecvența recidivei variază între 20—60% pacienți și se observă la nefritele membrano-proliferative, cu deosebire în tipul II de boală denumit și maladia depozitelor dense, nefropatia IgA, glomeruloscleroza segmentală focală și maladia membranei bazale antiglomerulare.

Evoluția glomerulonefritei recidivate în rinichiul transplantat are în prezent un prognostic mai bun decît în decadele precedente, cînd s-a raportat frecvența a 50% recidive și 20% pierderi ale grefei renale la gemenii monozigoți (Glassock, 1968, citat de 5). Scăderea acestui risc a devenit posibilă prin cunoașterea mai bună a evoluției naturale a bolii, astfel că transplantarea nu s-a mai efectuat în plină perioadă evolutivă a bolii, ci după liniștirea ei, cît și datorită ameliorării tratamentului imunosupresor atît pentru maladia de bază, cît și după transplantare.

În selectarea recipienților pentru grefare se va ține seamă de bolnavii care prezintă anticorpi antimembrană bazală glomerulară, crioglobuline sau titruri ridicate de complexe imune circulante, al căror risc de recidivă a glomerulonefritei în rinichiul grefat este mare, cu posibilitatea pierderii grefei, ca și de cei cu glomeruloscleroză segmentară și glomerulonefrită crescentică progresivă care evoluează rapid și care au de asemenea risc crescut de recidivă.

Dacă se intenționează utilizarea unei grefe prelevate de la o rudă în viață a potențialului bolnav receptor, se vor face cercetări corespunzătoare ale donatorului, deoarece maladiile glomerulare pot avea caracter familial, cu

Scanned with OKEN Scanner

deosebire nefropatia IgA şi sindromul uremic hemolitic (Bergstein, citat 5).

Cînd maladia primară este nefropatia membranoasă, riscul recidivei acesteia în grefa renală este mai scăzut, iar cazurile raportate au fost considerate deseori ca maladie „*de novo*" (Brinner, citat 5).

Momentul recidivei în rinichiul grefat este variabil, în funcţie de tipul histologic al glomerulonefritei primare. În general, riscul pierderii grefei este relativ redus în primul an după transplantare, dar pe măsură ce timpul trece, acest risc creşte, mai ales pentru maladia depozitelor dense, unde pierderile se cifrează la 50% în primii 8 ani.

Iniţial s-a crezut că nefrectomia bilaterală efectuată înainte de transplantare ar scădea riscul de recidivă a glomerulonefritei în rinichiul grefat, opinie care astăzi nu mai este acceptată.

Rezumăm aceste relatări prin a concluziona că transplantarea renală nu poate fi refuzată bolnavilor cu glomerulonefrită cronică din cauza riscului potenţial de recidivă a bolii primare în organul grefat. Se impune doar selectarea mai atentă a receptorilor şi, în funcţie de tipul histologic al bolii, se va alege momentul optim pentru operaţie, corespunzător perioadei de acalmie evolutivă indicată de testele imunologice.

□ **Maladiile metabolice.**

a. *Nefropatia diabetică.* Riscul bolnavului diabetic pentru orice fel de intervenţie chirurgicală este bine cunoscut, datorită leziunilor complexe, difuze, multiviscerale pe care le antrenează această gravă disfuncţie metabolică.

Morbiditatea şi mortalitatea sînt cu aproximativ 10% mai mari decît la bolnavii operaţi nediabetici. Pe lîngă leziunile vasculare evidente, cum sînt cele periferice şi retiniene, există frecvent obstrucţii coronariene şi disfuncţii miocardice asimptomatice, care s-ar putea agrava brusc în perioada postoperatorie. Din aceste motive, bolnavii diabetici au fost iniţial excluşi din lista candidaţilor potenţiali sau acceptaţi cu mari rezerve pentru grefă renală, deşi diabeticii reprezintă actualmente aproximativ 25% din bolnavii cu insuficienţă renală terminală (Friedman, citat de Steinmüller). Astfel, în 1983, aproape în nici o ţară europeană nu se efectuau transplantări renale la diabetici, cu excepţia Finlandei, unde 27% din grefele renale aparţineau acestei categorii de bolnavi (Kramer, citat Briggs). S-a spus chiar că transplantarea renală ar agrava unele leziuni vasculare diabetice, deoarece s-au înregistrat cîteva cazuri în care a fost necesară amputaţia unui membru din cauza gangrenei instalată post-transplantare.

Reticenţa faţă de potenţialul receptor diabetic s-a modificat progresiv în anii recenţi, în primul rînd datorită ameliorării obţinute prin dializa extrarenală.

În principiu, leziunile vasculare importante, în special coronare sau la nivelul membrelor inferioare şi bolnavii amputaţi constituie contraindicaţii pentru transplantarea renală, mai puţin retinopatia însoţită de cecitate.

Aceleaşi criterii utilizate pentru includerea nefropatiei diabetice în programul de dializă pot fi utilizate şi pentru selecţia receptorilor potenţiali, cu menţiunea că bolnavii tineri trebuie grefaţi mai precoce decît cei vîrstnici, care reacţionează mai favorabil la dializă decît primii.

Odată acceptat ca viitor recipient de grefă renală, uremicul diabetic trebuie dializat înainte ca creatinina plasmatică să depăşească 1 000 μmol/l, dîndu-se preferinţă dializei peritoneale continue, care nu presupune acces vascular, nici heparinizare care ar

Scanned with OKEN Scanner

favoriza hemoragiile intraoculare. În plus, comparată cu hemodializa, dializa peritoneală este mai eficace pentru corectarea hipertensiunii arteriale și a rentenției fosfatice, contribuind astfel la prevenirea degradării vasculare. La bolnavii cu diabet greu controlabil, adăugarea de insulină în lichidul de dializă are efecte benefice care nu se pot obține în alt mod.

Se va ține seama că, pe lîngă riscurile semnalate, bolnavul diabetic poate dezvolta multe alte complicații în perioada posttransplantare, dintre care enumerăm pe cele respiratorii, gastrointestinale (constipație opiniatră, diaree nocturnă), insuficiență hepatică, cecitate, diverse psiho-nevroze etc.

Din acest motiv, evaluarea preoperatorie trebuie să includă, pe lîngă ceea ce impune orice act operator important efectuat în condiții de diabet zaharat, alte investigații indispensabile, ca angiocoronarografie, angiografia retiniană cu fluoresceină, teste electrocardiografice de stres, radiografii ale scheletului etc.

b. *Oxaloza*. Această maladie cu transmisie genetică autosomal recesivă, caracterizată prin tulburarea metabolismului glioxalic, are ca manifestare majoră nefrolitiaza oxalocalcică recidivantă, care poate conduce la insuficiența renală.

Sînt cunoscute două varietăți ale acestei boli, denumite tipul I (glioxalică), în care hiperoxaluria poate depăși de peste 10 ori cifra normală (15—40 mg/24 ore), ca rezultat al deficitului de alfa-ketoglutarat glioxilat carbogliaza și tipul II, denumit aciduria L-glicerică, în care se elimină mult acid oxalic și gliceric, datorită metabolismului alterat al hidroxipiruvatului, în urma deficitului de Δ-gliceridehidrogenază.

Forma de nefrolitiază realizată este deseori nefrocalcinoza, care determină nefropatie obstructivă, pielonefrită și, în final, insuficiență renală. Depozitele de oxalat predomină în tubii proximali și distali, dar și în inimă, în fasciculul atrioventricular și nodul sinusal (Drodhar, citat în 7).

Tratamentul cu piridoxină, carbimidă calcică (aldehidă inhibitoare a dehidrogenazei) sau albastru de methylen are eficacitate redusă, ca și dializa peritoneală. Nici hemodializa, deși extrage mai mult acid oxalic decît se produce endogen, nu a reușit să prevină depunerea cristalelor de oxalat de calciu în parenchime, artere, oase etc., astfel că decesul survine de obicei înaintea vîrstei de 20 de ani, prin obstrucții coronariene, gangrene periferice și uremie.

Rezultatele obținute prin transplantare au fost contradictorii. În general, grefa renală este destul de repede colmatată de către depozitele oxalocalcice, iar în alte cazuri, degradarea vasculară a continuat chiar dacă rinichiul transplantat a funcționat normal.

Includerea bolnavilor cu hiperoxalurie primară în lista candidaților pentru transplantare va fi decisă, în consecință, cu prudență, după efectuarea bilanțului complet lezional și numai la cei cu perspectivă ca rinichiul grefat să funcționeze imediat, cu diureză mare postoperatorie. Această precauție se impune cu deosebire pentru grefa cadaverică, unde consecințele ischemiei renale calde și reci sînt comparativ prelungite față de grefa de donator în viață.

c. *Cistinoza*. Ca și oxaluria familială, cistinuria familială, maladie genetică, cu transmisie autosomal recesivă, care alterează metabolismul aminoacizilor dibazici (cistină, lisină, arginină, ornitină) se caracterizează prin eliminări urinare mari de cistină (la homozigoți 500—2 000 mg/24 ore, față de normalul de 300 mg/24 ore).

Riscul depunerii acestor cristale în rinichiul grefat este însă mult mai

Scanned with OKEN Scanner

mic decît în oxalurie, astfel că bolnavii cu insuficiență renală consecutivă nefrolitiazei cistinice pot fi selectați pentru transplantarea renală conform protocolului comun.

d. *Maladia Fabri.* Denumită și angiokeratomul corporeal difuz sau lipidoza glicolipidică, această rară tulburare moștenită a metabolismului lipidic, interesează cu predilecție sexul masculin și se manifestă trifazic: începe în copilărie, prin angioame cutanate fesiere, lombare, conjunctivale și ale buzelor; în faza a doua, de criză, se caracterizează prin febră, dureri fulgurante în mîini și picioare, parestezii ale extremităților, iar uneori se asociază opacități corneene, proteinurie, hematurie, lipidurie cu celule spumoase; faza a treia este dominată de hipertensiune arterială cu mers accelerat, care determină în mod inexorabil insuficiență renală. În urină se găsesc cantități mari de ceramide-trihexazide și cantități reduse de ceramid-dihexazide (tipul I, la bărbați) comparativ cu tipul II (la femei) unde eliminările sînt mai scăzute.

Leziunile renale principale, consecință a depunerii de glicosfingolipide în parenchimul renal, ca efect al deficitului de alfagalactosidoză, sînt reprezentate de vacuolizarea celulelor ghemului glomerular și ale tubilor distali, cu depuneri glicolipidice spumoase în celulele epiteliale și endoteliale. Maladia se transmite incomplet recesiv prin cromozomul X la băieți (femeile sînt doar purtătoare) și determină deces prin insuficiență renală sau cardiacă (8).

Acceptarea acestor bolnavi ca potențiali receptori de grefă renală nu este complet clarificată, deși teoretic rinichiul transplantat ar putea normaliza deficitul enzimatic responsabil, deoarece s-a înregistrat mortalitate mare postoperatorie (Maizel, citat de Biggs).

Chiar în cazurile cu funcția normală a grefei renale, deficitul enzimatic s-a menținut după transplantare.

e. *Amiloidoza.* Sub această denumire sînt grupate maladiile caracterizate prin depunerea în diverse organe a unui material eosinofilic hialin extracelular.

Relativ la problema pe care o discutăm, reținem două forme de nefropatie amiloidă. Una are manifestările obișnuite sindromului nefrotic, în care predomină proteinuria, este primitivă, ereditară, cu transmitere autosomal dominantă și debutează în perioada vieții adulte. A doua formă asociază leziunilor renale variate manifestări nervoase sensitivo-motorii și ulcer peptic. Ambele forme conduc la insuficiență renală progresivă și ireversibilă, prin depuneri renale de amiloid, într-un interval de timp imposibil de prevăzut. Deoarece nu există tratament specific, în etapa insuficienței renale bolnavii vor fi incluși în program de dializă cronică sau transplantați. Riscul transplantării nu este deosebit de cel al cazurilor comune, cu observația că după un interval de timp, grefa renală va fi invadată de amiloid în caz de amiloidoză primară. Dacă amiloidoza a fost secundară (după artrită reumatoidă juvenilă, osteomielită, tuberculoză) deteriorarea rinichiului grefat prin depunerile de amiloid va fi prevenită dacă se suprimă focarul cauzal.

f. *Hiperuricemia primară juvenilă.* Maladie ereditară cu origine heterogenă, moștenire autosomal dominantă, datorită probabil unei deficiențe familiale de HG/PRT, are ca manifestări principale întîrzieri de creștere, nefrolitiază și în final insuficiență renală ireversibilă. Se mai pot adăuga manifestări de gută, semne neuropsihice (chorioatetosă, cerebral palsy, întîrziere mintală).

Manifestările renale principale constau în hematurie, cristalurie urică,

Scanned with OKEN Scanner

depozite intrarenale de urați și litiază urică recidivantă. Uneori se asociază cistinurie și excreție urinară crescută de glicină.

Descoperită precoce și tratată corect (alcalinizare, Allopurinol 4 mg/kg/zi), hiperuricemia poate evolua favorabil, cu scăderea uricosuriei (valori normale 0,51 ±0,7 mg/ml) și protecția funcțiilor renale. Cea mai precoce metodă de depistare constă în amniocenteză și dozarea în lichidul amniotic a ionosivat-pirofosfat-fosforibosil-transferazei și a adenilat-pirofosfat-fosforibosil-transferazei.

În general, decesul se produce prin uremie, astfel că dializa și transplantarea renală rămîn singurele resurse terapeutice în această fază.

Perspectivele transplantării renale la bolnavii gutoși sînt similare transplantării standard. Dacă hiperuricemia persistă și după grefarea reușită, se vor administra Allopurinol și Azathioprină, evitîndu-se Ciclosporina, ale cărei efecte imunosupresoare sînt potențate de Allopurinol (Briggs).

□ **Maladii ereditare.** a. *Maladia Alport.* Denumită și nefrita ereditară sau nefrita familială cu surditate, se manifestă în principal prin hematurie macroscopică și proteinurie. Evoluția este mai gravă la băieți, la care se asociază întotdeauna cu surditate și uneori cu tulburări oculare (nistagmus, cataractă, miopie etc.).

De cele mai multe ori hipertensiunea arterială lipsește, ceea ce deosebește acest sindrom de glomerulonefritele cronice.

Cînd se complică cu infecție urinară, poate fi confundat cu pielonefrită cronică bacteriană, mai ales că, microscopic, infiltratele renale interstițiale sînt asemănătoare. Deși tabloul histologic nu este caracteristic, prezența glomerulilor de tip fetal și a celulelor spumoase la granița corticomedulară ar putea sugera această maladie.

Includerea bolnavilor cu sindrom Alport pe lista receptorilor de grefă renală este controversată, deoarece s-a demonstrat că, după transplantare, ei dezvoltă anticorpi anti-membrană bazală glomerulară. Cauza ar rezida într-o anomalie moștenită a membranei bazale, care este lipsită de antigenul responsabil de producerea anticorpilor anti-membrană bazală. Grefa renală va aduce acest antigen, care stimulează producerea anticorpilor la pacientul nesensibilizat în prealabil la acest antigen, cu risc încă incomplet precizat pentru organul transplantat.

b. *Rinichiul polichistic.* Concepția actuală despre rinichiul polichistic s-a schimbat mult în comparație cu ceea ce se înțelegea acum cîțiva ani sub această denumire, în sensul că se recunosc mai multe forme, cu diferențe semnificative între ele, ceea ce le acordă individualitate clinică.

De interes practic particular rămîn următorele două forme, anume tipul infantil și tipul adult.

Tipul infantil de rinichi polichistic, la rîndul lui divizat în 4 subgrupe, în funcție de vîrsta la care apar manifestările care conduc la diagnosticul bolii, respectiv perinatal, neonatal, infantil și juvenil, se caracterizează prin multiple chiste de mărimi variabile, provenind din dilatare tubilor distali și colectori, interesînd ambii rinichi în mod variabil, între 90% din masa renală la subgrupul neonatal și 10% la cel juvenil, ultimul avînd și fibroză periportală hepatică progresivă.

La început s-a considerat că modul de transmisie este autosomal recesiv unic, pentru ca recent să se accepte transmisia printr-o genă mutantă diferită pentru fiecare subgrup (Blyth și Ockender, citați de Lieberman; Medicine, 1971, 50, 4).

Scanned with OKEN Scanner

Pe plan clinic impresionează faciesul Potter (urechi mari, nas lat, micrognatie, mîini-lopată), cianoza prin hipoplazie pulmonară, hematuria, piuria, hipertensiunea arterială și uremia.

Prognosticul este foarte rezervat, iar cazurile în care s-a făcut transplantare renală au evoluat defavorabil, din cauza coexistenței insuficienței pulmonare.

Tipul adult, moștenit prin dominantă autosomală, prezintă chisturi localizate predominant focal, care distrug parenchimul renal în mod progresiv prin compresiune, hemoragie și infecție. Clinic se constată nefromegalie palpabilă bilateral, hipertensiune arterială, hematurie, anemie (uneori policitemie). La copiii cu acest tip de boală se adaugă semne de rahitism și hepatomegalie.

Insuficiența renală consecutivă rinichiului polichistic se tratează în prezent, cu rezultate foarte bune, prin dializă și transplantare renală și, după expresia lui Crocker (în Pediatric Nephrology, M. P. Rubin) acești bolnavi, de vîrstă mijlocie, sînt candidați excelenți pentru grefă renală.

La unii bolnavi cu nefromegalie excesivă este necesară nefrectomia înaintea efectuării transplantării, pentru a creea spațiul necesar plasării grefei renale.

Se va ține seama că maladia are caracter familial, astfel că rudele care se oferă pentru donarea unui rinichi vor fi bine investigate prin ecografie și tomografie computerizată, pentru a exclude existența încă asimptomatică a aceleiași maladii. În principiu, părinții nu sînt acceptați ca donatori și cu atît mai puțin copiii pentru părinții lor.

□ **Maladii sistemice.** a. *Lupusul eritematos sistemic.*

Toate cele trei forme histologice cunoscute, focală, difuză și membranoasă, conduc la insuficiență renală care răspunde favorabil la dializă și transplantare renală.

Deși cazurile de nefrită lupică grefate sînt puține, s-ar părea că evoluția după transplantare a acestor bolnavi este bună și datorită acțiunii pe care drogurile imunosupresoare o exercită asupra anomaliilor imunologice care provoacă — sau favorizează — maladia lupică.

b. *Granulomatoza Wegener.* Indicația pentru transplantare renală nu trebuie precipitată în această formă de vasculită, deoarece se pot obține stabilizări de lungă durată prin administrare de ciclofosfamidă și prednison. Dacă totuși insuficiența renală impune, indicația grefării se va face fără rețineri, deoarece rezultatele înregistrate au fost favorabile.

Aceleași recomandări sînt valabile și pentru alte maladii colagene sistemice, ca sclerodermia și poliarterita.

□ **Nefroscleroza hipertensivă.** Împreună cu sindromul hemolitic, uremic și scleroza sistemică, nefroscleroza consecutivă hipertensiunii în general și hipertensiunii maligne în special, este una din maladiile vasculare care provoacă frecvent insuficiență renală terminală.

Înainte de a propune transplantarea renală la uremicii prin nefroangioscleroză, ne vom reaminti că tratamentul antihipertensiv actual poate controla mai bine hipertensiunea arterială, ceea ce face ca și insuficiența renală să fie influențată favorabil. Cu alte cuvinte, indicația de grefare trebuie acceptată numai după ce s-a dovedit că insuficiența renală este absolut ireversibilă și niciodată în stadiile incipiente ale bolii.

Selectînd bolnavi pentru transplantare renală din acest grup vom ține seama că mulți dintre ei au și alte leziuni vasculare, extinse, care vor antrena mortalitate ridicată după transplantare, motiv de reflecție și prudență.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul hemolitic poate recidiva după transplantare, iar scleroza sistemică este grevată de complicaţii infecţioase şi continuarea manifestărilor extrarenale, astfel că nu există experienţă suficientă relativ la tratamentul lor prin grefă renală.

□ **Pielonefrita cronică.** Reprezintă mai curînd un sindrom decît o maladie unitară, întrucît are drept substrat anatomic infiltraţia interstiţială nespecifică a rinichiului, provocată atît de infecţii bacteriene, cît şi de cauze neinfecţioase.

Forma bacteriană recunoaşte drept agent etiologic E. Coli în peste 60% din cazuri, urmat de B. Proteus şi alţi coliformi.

De cele mai multe ori cronicizarea infecţiei urinare în interstiţiile renale este explicată prin elemente obstructive intra- şi extrarenale, reflux vezico-uretero-pielic, anomalii ale căilor de excreţie, litiază etc., deşi sînt cazuri fără repere anatomice sau funcţionale urinare.

Pielonefrita cronică urmează de obicei pielonefritei acute incorect tratate cu antibiotice sau/şi chimiostatice, atît ca durată, cît şi ca selecţie antibiotică sau a dozelor utilizate. Se poate însă instala fără zgomot clinic de la început, nefiind precedată de episodul bacterian acut.

Insuficienţa renală apare drept consecinţă a remanierilor profunde suferite de parenchimul renal în cursul multor ani de evoluţie, caracterizate prin infiltrat inflamator predominant limfocitar, difuz sau nodular, cu scleroză extensivă, glomerulită fibrohialină atrofică, dilataţii tubulare, cu depuneri intraepiteliale a unei substanţe pseudocoloide acidofile. Volumul rinichilor diminuă, forma lor se modifică, au suprafaţă deformată, granulară, cu cicatrici retractile, neregulate. Dacă se asociază leziuni arteriale şi arteriolare cu hialinizare şi obstrucţii luminale, care evoluează rapid, semnele clinice vor fi dominate de hipertensiunea arterială de tip malign.

Merită subliniat faptul că, în fazele tardive, urocultura poate rămîne constant negativă, dar dacă se însămînţează fragmente de parenchim renal obţinute fie prin puncţie bioptică percutanată cu acul ghilotină, fie operator, culturile se pot pozitiva. Detectarea prin teste imunologice a anticorpilor aderenţi de bacteriile izolate certifică sediul parenchimatos al infecţiei, în timp ce germenii izolaţi din căile urinare inferioare sînt lipsiţi de anticorpii de suprafaţă.

Selecţia bolnavilor cu pielonefrită cronică, uremici, pentru transplantarea renală se face pe baza acelorași criterii utilizate în vederea includerii lor în dializă cronică, cărora se adaugă două precauţii suplimentare : documentarea prin metode imagistice că respectivul potenţial receptor de grefă nu are anomalii ale aparatului excretor care ar putea periclita buna funcţionare a grefei renale şi eradicarea stabilă a oricărei forme de infecţie urinară înainte de transplantare.

Anomaliile urinare descoperite vor fi corectate chirurgical, dacă operaţiile reconstructive nu au risc chirurgical exagerat sau vom renunţa la transplantare, menţinînd bolnavul în dializă cronică.

Pentru pielonefritele bacteriene active care nu pot fi controlate prin antibio- şi chimioterapie, se va recurge la nefrectomia bilaterală pretransplant, astfel ca pacientul să primească grefa renală liber de infecţia care ar putea să compromită viitorul organului transplantat.

□ **Nefropatia de analgezice.** Aproape necunoscută — sau cel puţin neînregistrată ca atare, la noi, nefropatia provocată de abuzul cronic de analgetice, fenacetină în special, este relativ frecventă în alte ţări sau chiar foarte frecventă în Elveţia şi Suedia, unde se situează printre primele cauze de

Scanned with OKEN Scanner

insuficiență renală care necesită dializă sau transplantare renală.

Din datele prezentate de Disney (citat de 6) rezultă că supraviețuirea bolnavilor transplantați pentru această intoxicație este mai scurtă în comparație cu alte cauze de insuficiență renală, mai ales datorită frecvenței mari de carcinoame uroteliale consecutive probabil tot abuzului de fenacetină.

S-a recomandat ca, înainte de a se decide transplantarea renală, să se suprime administrarea de analgezice nefrotoxice, ceea ce poate avea drept efect ameliorarea funcției renale chiar pînă a face inoportună terapeutica de supleere.

Aceeași restricție se impune și după efectuarea transplantării, deoarece analgezicele vor avea același efect dăunător și asupra grefei renale.

□ **Maladiile urologice.** În principiu, toate maladiile urologice care comportă deteriorarea cronică, progresivă și ireversibilă a parenchimului ambilor rinichi sau a rinichiului unic (congenital, chirurgical sau funcțional) determină insuficiență renală. Mecanismul de producere constă în diminuarea parenchimului renal funcțional, ischemia sau scleroza lui, hiperpresiune în căile de excreție, supurații bacteriene sau combinații între acești factori.

Lista bolilor urologice cauzatoare de insuficiență renală cronică este foarte lungă și cuprinde variate leziuni localizate la toate cele 4 etaje ale aparatului urinar, respectiv parenchim renal, căi de excreție supravezicale, vezica urinară și uretra.

Indiferent de localizarea leziunii, dacă ea produce hiperpresiune permanentă în căile excretorii sau determină supurația parenchimului renal, va genera o formă particulară de insuficiență renală care se deosebește semnificativ de insuficiența renală zisă de cauză medicală.

Substratul anatomopatologic al ei constă dintr-o reacție inflamatorie a țesutului interstițial renal, care evoluează în puseuri succesive, cu distrugerea progresivă a parenchimului renal prin scleroză.

Așa cum am menționat cu alt prilej (Tratatul de Urologie, vol. II, pag. 433. Ed. Medicală, 1984), această insuficiență are următoarele caracteristici:

a. Insuficiența renală se instalează tardiv, după o lungă perioadă în care funcțiile renale sînt conservate.

b. Perioada preuremică este dominată de semnele uropatiei obstructive, peste care se pot adăuga episoadele pielonefritei bacteriene.

c. Starea uremică progresează de obicei lent, cu perioade de agravări și acalmie clinică sau chiar remisiuni parțiale ale retenției azotate. Fiecare puseu de agravare, adaugă noi destrucții parenchimatoase, ceea ce face ca deteriorarea funcției renale, deși lentă, să fie permanentă și progresivă.

d. Diureza se menține multă vreme nemodificată cantitativ, dar cu densitate și eliminări urinare scăzute. Acest fapt poate duce la ignorarea obstacolului mecanic cauzator de insuficiență renală, care în mod eronat este asociat uneori cu scăderea diurezei. În practica personală am întîlnit numeroase cazuri de uretero-hidronefroză bilaterală obstructivă cu diureză conservată sau chiar crescută și uremie avansată, care au mai putut beneficia de înlăturarea chirurgicală a obstacolului mecanic.

e. Cifrele retenției azotate sanguine sînt în general mai mici decît în insuficiența renală de cauză medicală, iar hiperkaliemia este practic absentă, așa cum se observă în toate uremiile cu componentă prerenală redusă. În schimb, acidoza și anemia sînt accentuate.

f. Ca element clinic important semnalăm raritatea hipertensiunii arteriale, ceea ce poate explica parțial progresiunea mai lentă a insuficienței renale de cauză urologică.

Scanned with OKEN Scanner

Selecția bolnavilor uremici urologici pentru transplantarea renală trebuie să țină seama de două elemente care pot influența hotărîtor evoluția viitoarei grefe :

• Primul se referă la infecția urinară, care în unele cazuri de pielonefrită bacteriană cronică nu poate fi eradicată decît prin nefrectomia bilaterală și care se va efectua înaintea transplantării, pentru a permite sterilizarea tractului urinar inferior.

• Al doilea element revine tulburărilor consecutive sindroamelor obstructive ale tractului urinar inferior, respectiv adenom de prostată, stricturi uretrale, disinergii vezico-sfincteriene etc.

Acestea vor fi diagnosticate prin mijloace apropiate și rezolvate chirurgical sau endoscopic sub protecția hemodializei, astfel ca respectivul bolnav, cu urina sterilă și evacuare urinară normală să poată fi supus transplantării, fără risc infecțios sau obstructiv pentru grefa renală.

Datele statistice demonstrează că uropatiile obstructive sînt responsabile de insuficiență renală mai ales la copii, deoarece aproximativ 26% din transplantările efectuate la receptorii sub 12 ani aparțineau acestei categorii de vîrstă (Warshaw, 1980, citat 6).

Prezentăm o listă — nu completă — cu cele mai frecvente maladii urologice cauzatoare de insuficientă renală potențial curabilă prin transplantare renală :

— Pielonefrita bacteriană cronică litiazică

— Litiaza coraliformă

— Litiaza cistinică și urică, însoțite de cistinurie și uricurie

— Litiaza renală idiopatică activă metabolic și chirurgical

— Toate maladiile organice cauzatoare de obstrucție urinară cronică : hidronefroze, ureterohidronefroze, obstrucții ureterale extrinseci provocate de fibroză retroperitoneală, fibroză postradică, vezică mică scleroasă de orice etiologie, nefropatia de reflux, valve și stricturi uretrale etc.

— Tulburările funcționale de evacuare vezicală : vezica neurogenă

— Orice formă de derivație urinară permanentă la piele sau în sigmoid, neovezica de substituție cu conduct intestinal de hiperpresiune, segmentul ileal Bricker sau colonic, ureterostomia transureterală.

Este posibil ca noile rezervoare urinare detubularizate, de joasă presiune, să conserve funcția renală vreme mai îndelungată decît cele contractile, hipertone, dar experiența personală ne-a convins că, indiferent de modalitatea tehnică a realizării, derivația urinară sfîrșește prin a compromite funcția renală.

Atenție particulară trebuie acordată tuberculozei renale care n-a dispărut din din serviciile noastre urologice.

În clinica de la Fundeni observăm în fiecare an un număr relativ constant de aproximativ 20—25 cazuri noi cu forme chirurgicale, dar proporția celor care dezoltă insuficiență renală este mai mare în prezent decît în decadele precedente.

Aceeași constatare a fost făcută de Amerason și Bala Singh (1985, citați de 6), care au observat că din 75 de bolnavi cu tuberculoză renală, 13 s-au prezentat de la început cu insuficiență renală.

Transplantarea renală nu va putea fi întreprinsă decît după completa eradicare a tuberculozei urinare, care — după caz — necesită nu numai tratament tuberculostatic complex (3 droguri de primă linie în cure de 6—9 luni), dar și intervenții chirurgicale cu obiectiv determinat, ca nefroureterectomie, nefrectomie parțială, enterocistoplastie etc.

În literatura de specialitate sînt menționate și alte maladii cauzatoare de insuficiență renală, în care s-a re-

Scanned with OKEN Scanner

curs la transplantare renală, ca nefropatia prin intoxicaţie cronică cu narcotice, sindromul uremic hemolitic, mielomul multiplu etc. Numărul bolnavilor care au beneficiat de grefă renală este însă redus, astfel că unele aspecte particulare legate de aceste maladii nu sînt pe deplin elucidate. Astfel, la unii dintre intoxicaţii cu narcotice s-au depistat anticorpi HIV, situaţie în care transplantarea este contraindicată, datorită riscului apariţiei sindromului SIDA sub influenţa imunosupresoarelor.

În sindromul uremic hemolitic există riscul recidivei acestuia după transplantare, astfel că acceptarea grefei renale de la un donator în viaţă trebuie deconsiliată.

Cît priveşte mielomul multiplu, necunoscutele sînt asemănătoare altor tumori maligne care se dezvoltă la posibili candidaţi pentru grefă renală.

În principiu dacă tratamentul specific al tumorii asigură eradicarea sau cel puţin stabilizarea pe durata minimă de un an de zile, transplantarea va putea fi efectuată, utilizîndu-se grefe de cadavru.

Dacă tumoarea nu răspunde la tratament, transplantarea renală iese din discuţie.

Protocol de evaluare şi investigaţie al bolnavului receptor de grefă renală. Pregătirea pentru transplantare

Pe baza criteriilor enunţate pînă aici, respectiv boala de bază, vîrstă, factori generali de risc, din grupul mare de bolnavi uremici (cei mai mulţi aflaţi în dializă cronică) sînt selectaţi cei cărora transplantarea renală le oferă o şansă mai bună decît dializa, cei care doresc şi acceptă grefarea unui organ străin, cu aversul şi reversul inevitabil al procedeului, cei care nu mai pot tolera biologic sau psihologic avatarurile dializei cronice, devenite semnificativ mai mari decît avantajele ei în cazul respectiv.

Odată indicaţia de principiu acceptată, urmează stabilirea riscului operator, pregătirea pentru intervenţia chirurgicală, precizarea momentului acesteia şi adoptarea măsurilor necesare în vederea prevenirii complicaţiilor şi asigurarea perspectivei optime pentru bolnavi.

Acest protocol de evaluare-pregătire a prospectivului receptor revine unui colectiv complex de specialişti, format din nefrolog, internist, imunolog, specialişti de laborator, alţi specialişti (O.R.L., oftalmologi, stomatologi, dermatologi, infecţionişti etc.) şi, nu în ultimul rînd, chirurgii care vor executa grefarea.

Examenul clinic complex reprezintă începutul obligatoriu al examinării, care, în completarea anamnezei amănunţite, trebuie să precizeze toate problemele medicale coexistente sau consecutive insuficienţei renale, insistîndu-se cu deosebire asupra aparatelor, sistemelor sau leziunilor care pot influenţa hotărîtor evoluţia chirurgicală şi soarta rinichiului grefat.

Vor fi excluse toate sursele potenţiale de infecţie, ca infecţiile urinare, abcesele dentare, otitele, piodermitele, alte infecţii de focar, recurgîndu-se atît la examenul clinic al specialistului respectiv, cît şi prin recoltarea de probe variate pentru examene bacteriologice (urină, fose nazale, conducte auditive, perineu, vulvă etc.).

Examinarea cardiovasculară se situează pe primul plan. Bolnavii cu insuficienţă renală terminală sînt deseori hipertensivi (după unele statis-

Scanned with OKEN Scanner

tici în proporţie de aproximativ 80%). Cei mai mulţi dintre ei vor răspunde favorabil la depleţia sodică, balanţa hidrică şi asociaţia beta-blocant + + vasodilatator, la nevoie completată cu extragerea apei reţinute în exces prin hemodializă. Schema terapeutică mai des utilizată, datorită eficacităţii, constă din inhibitori ai enzimei de conversiune ai angiotensinei (Captopril, Malopril) şi Minoxidil. Alţii se vor dovedi rezistenţi la acest tratament (dozarea reninei şi a angiotensinei II va furniza cifre foarte ridicate, independente de natriemie), ceea ce impune nefrectomia bilaterală înaintea transplantării.

La aceşti bolnavi, mai ales din grupul celor cu nefroangioscleroză, se pot depista şi alte leziuni vasculare, capabile să provoace infarct miocardic, hemoragii cerebrale sau ischemii periferice. Aceste accidente, cu atît mai frecvente cu cît sînt favorizate şi de alţi factori cunoscuţi ca generatori de maladii vasculare (caracter familial, fumat, diabet etc.), apar la bolnavii în dializă cronică, fiind responsabile de letalitate ridicată, iar după transplantare reprezintă prima cauză de deces.

Toţi bolnavii care au semne clinice de ischemie coronariană, diabeticii sau cei trecuţi de 40 de ani vor fi investigaţi prin angiografie coronariană, ştiind că cei care prezintă strîmtorări de peste 70% ale lumenului coronarian sau manifestă disfuncţii ale ventriculului stîng riscă să decedeze în proporţie de peste 50% după transplantare (6).

La unii bolnavi va fi necesară operaţia de revascularizare miocardică prin *by-pass* coronarian, angioplastie transluminală, efectuate înainte de transplantare, deşi riscul acestora este semnificativ mai crescut (20%) în comparaţie cu bolnavii neuremici (6).

Radiografii ale vaselor periferice pentru a depista eventualele calcificări, electrocardiograma în efort, hiperlipidemia, bilanţul fosfocalcic, dozarea parathormonului pentru depistarea riscului aterosclerotic, scintigrama coronariană cu thaliu, sînt alte investigaţii necesare bolnavului cu risc vascular crescut, suspectibil să dezvolte insuficienţa cardiacă.

Pentru chirurg, de interes particular este starea arterelor iliace care vor fi utilizate pentru revascularizarea grefei renale (uneori şi aorta abdominală distală).

Maladiile gastrointestinale. Între complicaţiile consecutive transplantării renale pe unul din primele locuri se situează ulcerele peptice, hemoragiile digestive superioare şi perforaţiile gastroduodenale. Acestea sînt fie consecinţa unor leziuni oculte preexistente transplantării, fie sînt leziuni nou apărute în primul rînd ca efect al regimului imunosupresor cu doze mari de cortizon. Una din pacientele noastre, cu toleranţă perfectă a grefei renale, a făcut perforaţie gastrică la sfîrşitul primului an după operaţie, a doua, de asemenea cu transplant renal funcţionînd în limite normale, a dezvoltat pancreatică acută necroticohemoragică.

Chiar la bonavi asimptomatici, endoscopia digestivă de rutină poate arăta leziuni gastroduodenale de tip inflamator sau ulceraţii cu frecvenţă de pînă la 27% (6).

De aici se degajă următoarele două considerente practice :

• Primul se referă la depistarea acestor leziuni în perioada care precede transplantarea, prin examen clinic, radiologic şi endoscopic, urmată de aplicare, cînd este necesar, a regimului alimentar antiacid şi medical corespunzător (antagoniste H_2 etc.). La nevoie se va recurge la operaţii care să prevină hemoragia postoperatorie prin ulcer peptic, în care scop s-a recomandat vagotomia selectivă (5).

Scanned with OKEN Scanner

Hemoragiile digestive posttransplantare mai pot fi date și de alte leziuni decît cele peptice cum sînt polipii, diverticulii colici, leziunile colitice etc. Pentru polipi s-a recomandat rezecția edoscopică, iar diverticulii colonici vor fi îndepărtați prin colectomie segmentară.

• A doua concluzie practică se referă la modificarea regimului imunosupresiv după transplantare, prin introducerea ciclosporinei, care permite reducerea importantă a dozelor de cortizon și obligativitatea tratamentului celor cu antecedente ulceroase prin administrarea profilactică de Cimetidină sau similare, chiar dacă în perioada posttransplantare sînt asimptomatici.

Pentru bolnavii la care Azathioprina nu poate fi evitată în regimul imunosupresor și care în antecedente au suferit de hepatită cronică de tip B sau prezintă antigenii respectivi de suprafață, s-a recomandat efectuarea biopsiei hepatice în perioada preoperatorie, pentru a se aprecia riscul intoxicației cu acest imunosupresor.

Infecțiile. Cele mai frecvente infecții la bolnavul transplantat sînt ale aparatului respirator, urinar, infecția cu virus citomegalic, infecțiile dentare și altele. În consecință se vor face culturi din spută și urină, se vor trata cariile dentare, piocociile cutanate, infecțiile regiunii anale, metroanexitele etc., ca recipientul să ajungă pe masa de transplantare fără focare active de infecție, care să producă dezastre sub imunosupresie.

Ne vom reaminti că starea uremică modifică răspunsul imun la infecții, inclusiv la tuberculoză, astfel că testul cutanat la tuberculină poate fi fals negativ.

Relativ la infecția cu virus citomegalic, complicație frecventă la bolnavul transplantat, s-a recomandat efectuarea testelor serologice care să ateste prezența sau absența anticorpilor specifici, astfel ca la pacienții seronegativi să se grefeze rinichiul provenit tot de la donatori seronegativi.

Examinarea aparatului urinar. Protocolul de investigație urologică se impune nu numai bolnavilor la care insuficiența renală este consecutivă unei uropatii, dar și tuturor celor care aspiră la transplantare, deoarece există numeroase leziuni ale aparatului urinar care favorizează infecția sau tulburările de evacuare și care încă nu au expresie clinică.

Includem în aceste maladii hidronefrozele congenitale, megaureterul obstructiv și de reflux, sindroamele disectazice ale colului vezical, valvele și structurile uretrale, vezica neurologică, sindromul „*prune belly*“ și cazurile cu bacteriurie asimptomatică.

Deoarece la bolnavul uremic nu se pot obține urografii concludente, diagnosticul acestor leziuni va rezulta din examenul obiectiv al aparatului urinar coroborat cu ecografia, cistoscopia (cu măsurarea rezidiului vezical) și cistografia micțională.

Pentru cazuri selecționate, la care metodele uzuale nu reușesc elucidarea diagnosticului, se va recurge la studii urodinamice (cistomanometrie, uroflowmetrie, eventual cu modificare farmacodinamică), cu deosebire la bolnavii diabetici.

În funcție de leziunea depistată, se va decide tratamentul medical (antibioterapie țintită pentru infecții), endoscopic (secționarea stricturilor, rezecția obstacolelor prostatice etc.) sau chirurgical (pieloplastii, operații antireflux etc.), astfel ca transplantarea să poată fi efectuată la un receptor al cărui aparat urinar evacuează normal și este steril.

Maladii osoase. Cele mai frecvente osteodistrofii consecutive insuficienței renale sînt hiperparatiroi-

Scanned with OKEN Scanner

dismul secundar, osteomalacia și osteodistrofia.

Examenul clinic complet, determinările fosfocalcice în ser și urină, radiografii scheletice, aprecierea histomorfometrică a oaselor, paratiroidoscintigrama cu seleniu-metionină marcate și dozările radioimunologice de parathormon (eventual determinarea anticorpilor antifragmente C terminal și N terminal de parathormon) vor putea preciza natura și extensia osteodistrofiei renale.

Transplantarea renală reușită corectează relativ eficace aceste leziuni, prin scăderea fosforului seric și creșterea sintezei de 1,25 dihidroxicholecalciferol.

Totuși, în unele cazuri hiperparatiroidismul nu se remite sau apar necroze osoase, cu deosebire de cap femural.

Pentru prevenirea acestora, în perioada de pregătire a bolnavului pentru transplantare, se va combate hiperparatiroidismul prin administrare de 1, alfa-hidroxicolecalciferol și hiperfosforuria cu carbonat de calciu sau hidroxid de aluminiu (doze mici pentru a nu favoriza intoxicația aluminică, ea însăși factor de necroză osoasă).

Eșecul tratamentului medical poate impune paratiroidectomia totală, cu implantarea unui fragment de glandă în loja musculară antebrahială.

Candidații la retransplantare

Bolnavii la care primul transplant renal devine insuficient, după o anumită perioadă de funcție bună, datorită rejecției, sînt reincluși în programul de dializă, concomitent cu suprimarea regimului imunosupresor, care nu-și mai găsește justificarea. Rinichiul grefat nefuncțional rămîne de obicei pe loc, dacă nu pune probleme speciale (hipertensiune malignă, dureri locale, risc de ruptură etc.).

În cazurile în care se intenționează efectuarea unui nou transplant renal, se recomandă excizia primei grefe renale pentru a diminua producția anticorpilor HLA, care ar favoriza rejecția celei de a doua grefe renale chiar în caz de *crossmatch negativ*.

Persistența acestor anticorpi și după nefrectomia grefei poate fi combătută prin *plasmaexchange* și regim imunosupresor (prednisolon + ciclofosfamidă), astfel că a doua transplantare va putea fi efectuată cu șanse bune.

Durata de funcționare a primului transplant și modalitatea rejecției lui au importanță deosebită pentru planificarea și pregătirea retransplantării, deoarece funcționarea pe timp de cel puțin un an a primei grefe este urmată în 50% din cazuri de funcție a grefei secunde pentru o perioadă similară, cifră care scade la 37% dacă prima grefă a fost rejectată în primele 3 luni (6).

Pacienții aflați în dializă cu teste pozitive pentru anticorpii HIV sînt în număr mic, după datele recente comunicate de Societatea europeană de dializă și transplantare (1986, citat Briggs), astfel că includerea lor pe lista eventualilor recipienți de grefă renală nu este complet clarificată, deși prudența impune mai curînd abstenție, din cauza regimului imunosupresor, care ar putea accelera sindromul deficienței imune. Probabil că la noi în țară problema este încă în studiu prospectiv și urmează ca, într-un viitor neprecizat, să fie acordată mai mare atenție pacienților cu astfel de risc.

Pentru receptorii cu antecedente de hepatită B și prezența antigenului HBs transplantarea nu este contraindicată, dar se impune efectuarea unei biopsii hepatice preoperatorii, pentru a estima riscul agravării leziunilor hepatice sub influența regimului imunosupresor, în care Aza-

Scanned with OKEN Scanner

thioprina este incriminată ca hepatotoxică.

Din cele relatate referitor la boala care a condus la insuficiența renală și coezistențele morbide ale pacientului susceptibil de a beneficia de transplantare renală se pot deduce circumstanțele în care transplantarea este *contraindicată*. Am prezentat deja o enumerare succintă a stărilor care interzic temporar sau definitiv grefa renală, convinși că această listă nu este nici exhaustivă, nici inalterabilă.

Fiecare bolnav reprezintă în fond un unicat clinic, care trebuie apreciat în ansamblul datelor patologice, familiale și socioprofesionale care îl caracterizează și care pledează pentru sau împotriva includerii lui pe lunga listă de așteptare a transplantelor renale.

Pregătirea recipientului pentru grefa renală

De cele mai multe ori receptorul potențial se află în program de dializă cronică, pentru motive care au fost deja explicate.

O singură categorie de bolnavi cu insuficiență renală terminală ar putea începe tratamentul de supleere direct cu transplantarea renală și anume cei care au un donator rudă HLA identic în viață, care donează un rinichi. Șansele ca această grefă să funcționeze imediat și eficient sînt maxime, astfel că dializa pregătitoare devine inutilă. Cum cei mai mulți uremici nu au asemenea perspectivă fericită, ei trebuie pregătiți prin dializă și aduși în starea de echilibru biologic care să permită efectuarea unei operații importante. Între hemodializă și dializa peritoneală nu sînt deosebiri esențiale cu privire la succesul transplantării. S-ar părea cu funcționarea grefei renale este mai bună și de mai lungă durată la bolnavii care au fost dializați vreme îndelungată, comparativ cu cei dializați o perioadă mai scurtă. Acest fenomen s-ar datora numeroaselor transfuzii de sînge din perioada dializei pretransplant. Actualmente, acest efect benefic este contestat. Mai mult, transfuziile pretransplant ar putea determina producerea anticorpilor citotoxici sau ar favoriza transmiterea infecțiilor virale de tip hepatitic sau HIV, cu consecințe extrem de defavorabile asupra evoluției posttransplant.

În legătură cu transplantarea, bolnavii dializați sînt oarecum avantajați, deoarece fistula arteriovenoasă utilizată pentru dializă poate fi menținută activă un timp indefinit, fără dezavantaje majore sau cel puțin pînă ce perspectiva rinichiului grefat se clarifică.

La bolnavii aflați în dializă peritoneală, cateterul este de obicei extras în momentul efectuării grefării renale, dar poate fi lăsat și pe loc, intraperitoneal, pentru reutilizarea în caz de nevoie, deși menținerea lui creează risc de infecție sub regimul imunosupresor posttransplant.

În principiu, pacienții suferind de nefropatie diabetică terminală vor fi transplantați mai precoce decît alte categorii de bolnavi dializați, pentru a preveni progresiunea altor manifestări diabetice, ca retinopatia, neuropatia etc.

Nefrectomia bilaterală la recipient în perioada pretransplant. Cu foarte puține excepții, bolnavii aflați în dializă cronică nu sînt nefrectomizați. Ei își păstrează rinichii, care — chiar insuficienți fiind — mai produc cantități variabile de urină, ceea ce constituie un aspect favorabil pentru uremicul respectiv. S-ar putea să existe și alte avantaje ale păstrării rinichilor „*in situ*", rezultate din păstrarea micțiunii, ceea ce înseamnă prevenirea-complicațiilor consecutive defuncționalizării vezicale, ca și din menținerea — atît cît este — a secreției renale de eritropoietină. În orice caz

Scanned with OKEN Scanner

s-a observat că după nefrectomia bilaterală anemia se accentuează, deși scăderea nu a fost consecința hemoragiei intraoperatorii. La bolnavul candidat pentru transplantare aceste mici avantaje își pierd semnificația, din moment ce grefa renală preia sarcinile epuratorii. Dar cel mai important aspect se referă la influența pe care rinichiul grefat o suportă din partea rinichilor originali ai receptorului, prin hipertensiunea nefrogenă de care sînt responsabili, infecția cronică a parenchimului sau căilor excretorii, uneori prin producerea de anticorpi etc.

Transpunînd aceste considerente pe teren practic, înseamnă că unii candidați la transplantare renală trebuie nefrectomizați bilateral înainte de transplantare, pentru a preveni riscurile și complicațiile semnalate.

Această operație este indicată în urtoarele situații :

▷ Hipertensiune arterială care nu poate fi controlată prin restricție hidrosodată și hipotensoare în timpul dializei. La bolnavii la care nefrectomia bilaterală, deși inevitabilă, ar fi agravantă din cauza riscului pe care-l comportă, s-a propus, cu rezultate încă insuficient confirmate, embolizarea percutanată a ambelor artere renale. Uneori, hipertensiunea malignă poate persista și după transplantarea foarte reușită, ceea ce atestă o dată în plus caracterul nefrogen al ei și impune îndepărtarea ambilor rinichi originali.

▷ Toate afecțiunile renale și urinare supurative și toate formele de infecție urinară activă care nu poate fi eradicată nici prin antibioterapie, nici operator. Aici se includ pielonefrita bacteriană cronică, litiaza coraliformă de infecție (cu germeni gram negativ secretori de urează), ureterohidronefrozele obstructive, ireductibile, infectate, pionefrozele, refluxul vezico-pielo-renal infectat intratabil etc.

▷ Rinichiul polichistic bilateral complicat cu infecție rezistentă, hematurie importantă sau hipertensiune arterială malignă.

Cînd aceste complicații lipsesc, nefrectomia nu mai este necesară decît dacă nefromegalia excesivă se opune plasării corecte a grefei renale în spațiul retroperitoneal. Cu această indicație se va face numai nefrectomie unilaterală, pe partea unde va fi efectuată transplantarea.

▷ Glomerulonefrita rapid progresivă, complicată cu sindrom Goodpasture. În acest caz nefrectomia bilaterală determină oprirea hemoragiei pulmonare.

▷ Nefrita cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară, pentru a favoriza dispariția din ser a anticorpilor înainte de transplantare.

Rolul acestei nefrectomii preventive este în prezent contestat, deoarece anticorpii au fost depistați pe membranele bazale ale rinichiului grefat.

Nefrectomia bilaterală pretransplant mai este indicată în proteinuria masivă, hematuria importantă cu anemie necontrolabilă, derivațiile urinare cutanate, unele stări de hipercoagulabilitate, ascită, stările cașectice, bolnavii diabetici care necesită doze prea mari de insulină.

Nefrectomia bilaterală se efectuează de preferință pe cale lombară, prin două incizii separate sau pe cale posterioară, cu incizii verticale paravertebrale, ca în tehnica descrisă de Young pentru suprarenalectomia bilaterală.

Abordul anterior transperitoneal comportă șoc operator mai mare pentru acești bolnavi fragili, astfel că va fi justificat numai dacă nefromegalia este foarte mare sau sînt necesare și alte gesturi chirurgicale intraperitoneale (vagotomie pentru ulcer peptic, colecistectomie, ureterectomie etc...

Scanned with OKEN Scanner

Nu se recomandă efectuarea nefrectomiei bilaterale concomitent cu transplantarea renală, pentru a nu cumula risc operator excesiv. De altfel, mortalitatea înregistrată la început a oscilat în jurul a 9% (Calman, citat de 6), în prezent fiind mai scăzută sau chiar anulată prin alegerea mai bună a cazului, a timpului de efectuare și a căii de abord.

În cazurile noastre am făcut nefrectomie bilaterală la 3 bolnavi: de două ori pe cale subcostală la bolnavi aflați în dializă (pionefroză calculoasă și, respectiv, hipertensiune malignă) și odată la un bolnav transplantat, la care hipertensiunea malignă nu a fost influențată de buna funcționare a grefei renale.

Vom conclude că nefrectomia bilaterală efectuată la bolnavii în dializă, ca pregătire pentru transplantare este rar indicată, dar în cazurile respective este și indispensabilă. Recomandînd-o, vom compara beneficiile posibile față de riscurile pe care le comportă. La cele semnalate, Steinmuller (5) adaugă riscul hiperhidratării, ca rezultat al suprimării diurezei, necesitatea de a dializa mai frecvent bolnavul și riscul ca, după transplantare, să se dezvolte policitemie prin secreție excesivă de eritropoietină produsă de rinichii personali ai receptorului. Acest autor recomandă efectuarea de principiu a nefrectomiei după transplantare, cînd riscul ei este mult diminuat, chiar în cazurile cu hipertensiune arterială sau infecții urinare nu prea zgomotoase, care sub actualele regimuri supresoare fără steroizi, nu riscă producerea de complicații grave.

Splenectomia. Efectuarea splenectomiei la bolnavii dializați este actualmente foarte controversată. S-a plecat de la observația practică a bolnavilor splenectomizați al căror rinichi grefat se comportă mai bine decît la cei cu splina neextirpată (Fryd, citat de 5). Alte studii nu confirmă acest beneficiu. Dimpotrivă, mortalitatea posttransplant este mai mare la cei cu splina scoasă (Rai, citat de 6). Din acest motiv, indicația splenectomiei a fost restrînsă la bolnavii dializați care dezvoltă semne de hipersplenism, la cei care nu-și ameliorează leucograma prin tratament steroidic, ca și la bolnavii care nu tolerează dozele obișnuite de Azathioprină, pentru a le crește toleranța la acest imunosupresor.

Deoarece bolnavii splenectomizați sînt susceptibili de a face infecții pneumococice, s-a recomandat vaccinarea lor cu vaccin pneumococic (preparatul Pneumovax, citat de 5) înainte de transplantare și administrarea profilactică a doze mici de penicilină sau Sulfatrimethoprim, care să împiedice dezvoltarea septicemiilor (5).

Pregătirea urologică. Așa cum am mai menționat, toate cauzele urologice de obstrucție urinară vor fi îndepărtate, prin procedee apropiate, înainte de efectuarea transplantării renale, sub protecția dializei (rezecție endoscopică a valvelor și stricturilor uretrale, a hipertrofiei prostatice etc.).

Deoarece cea mai acceptată și fiziologică formă de derivație urinară a rinichiului transplantat rămîne — deasupra oricărei discuții — ureterocistoneostomia, se vor face toate investigațiile care să ateste capacitatea normală a vezicii urinare a primitorului de a se umple, de a stoca urina și de a evacua normal.

S-a mers pînă la efectuarea de enterocistoplastii de mărire la bolnavii cu vezică mică, pentru ca ureterul rinichiului grefat să fie implantat tot în vezica urinară.

La bolnavii a căror vezică urinară a devenit nefuncțională și irecupera-

Scanned with OKEN Scanner

bilă, ureterul grefei renale poate fi implantat în conduct ileal sau sigmoidian, confecționat cu aproximativ 6 săptămîni înainte de transplantare (5).

Riscul de infecție urinară ascendentă al acestei derivații urinare cutanate este cunoscut, astfel că implantarea ureterului grefei în vezica urinară rămîne procedeul de elecție, chiar în caz de vezică neurologică ce necesită *self*-cateterizarea zilnică.

Cînd grefa renală provine de la un donator în viață, operația de transplantare poate fi planificată, iar receptorul pregătit în mod minuțios, conform protocolului prezentat. El va fi întocmit în unitatea chirurgicală unde se va efectua operația, pentru stabilirea bilanțului biologic preoperator, care cuprinde parametrii de risc chirurgical (cardiac, pulmonar, hematologic), analizele de rutină impuse de un act operator important și analizele speciale. Se vor reface testele pentru determinarea antigenelor HLA în *locus*-urile A, B și DR, a anticorpilor HLA. După caz, bolnavul va primi cîteva transfuzii de sînge, riguros verificat pentru antigen hepatitic și HIV, dacă el provine din lotul celor nehemodializați, al celor sub dializă peritoneală sau al celor care nu au fost în prealabil transfuzați niciodată.

Măsurile de igienă personală vor fi ireproșabile, bolnavul va face baie zilnic, vor fi tratate corespunzător piocociile cutanate, infecțiile legate de accesul vascular sau peritoneal pentru dializă. Nu se va neglija nici pregătirea psihologică în vederea operației de la care el așteaptă atît de mult !

Grefarea unui rinichi de cadavru nu poate fi planificată. Lotul de receptori potențiali așteaptă ivirea unei ocazii, astfel că operația capătă implicit caracter de urgență. Chiar în aceste condiții, pregătirea receptorului nu poate fi improvizată. El așteaptă sub dializa care trebuie să-i corecteze anormalitățile biologice, în special hiperkaliemia. Starea lui de nutriție devine foarte importantă pentru mersul postoperator, astfel că se recomandă (6), în vederea prevenirii oligheniei, ca bolnavul să cîntărească cu aproximativ 1—2 kg peste greutatea ideală (Briggs).

Nefrectomia pretransplant. Dacă în decadele precedente nefrectomia bilaterală la recipient făcea parte de rutină din protocolul de pregătire a lui pentru grefarea renală, în etapa actuală această operație se face cu indicații bine precizate, cum sînt :

— hipertensiunea arterială rezistentă la orice tratament ;

— polichistoza renală cu nefromegalie gigantă. Uneori este necesară îndepărtarea rinichiului malformat numai pe partea unde va fi plasată grefa renală ;

— litiaza renală bilaterală infectată ;

— pionefroza bilaterală de orice altă cauză ;

— uretrohidronefrozele bilaterale, infectate, după caz, se vor exciza și ureterele patologice ;

— proteinuria însoțită de edeme mari ;

— nefrita cu anticorpi antimembrană bazală ;

— tumorile renale sincron-bilaterale sau pe rinichi unic ;

În principiu, nefrectomia nu se va face concomitent cu operația de grefare a rinichiului, ci o va preceda cu 6—8 săptămîni, interval în care se vor trata infecțiile și se va obține reechilibrarea biologică a receptorului.

Nefrectomia bilaterală poate fi practicată, după caz, prin lombotomie bilaterală clasică, incizie subcostală bilaterală, abord transperitoneal longitudinal sau transversal supraombilical sau prin abord posterior vertical.

Scanned with OKEN Scanner

4.

Donatorul grefei renale

E. PROCA

Una din actualele probleme de importanță majoră și încă nerezolvate ale transplantării renale rezultă din dificultățile de procurare a grefei renale comparativ cu cererea mereu crescîndă înregistrată de la un an la altul.

Implacabila lege economică a cererii și ofertei se face resimțită și în acest domeniu, cu implicații pe multiple planuri, medical, moral, etic, social și, nu în ultimul rînd, financiar.

Cert este că numărul bolnavilor care ar putea beneficia — ca să nu spunem că ar putea fi salvați și redați vieții — de grefarea unui rinichi este din ce în ce mai mare, în timp ce sursele donatoare sînt aproximativ aceleași, în măsura în care homografa rămîne actualmente singura realizabilă, din moment ce heterografa nu a făcut practic progrese care să o facă de interes clinic.

Totuși, transplantarea renală are aspecte mai puțin dramatice decît transplantarea cardiacă sau hepatică, în care salvarea unei vieți este legată implicit de pierderea altei vieți.

Natura a înzestrat omul — în imensa majoritate a cazurilor — cu doi rinichi, fiecare dintre ei avînd o rezervă funcțională de aproximativ 5 ori mai mare decît minimul necesar pentru asigurarea vieții. În aceste condiții, pierderea unui rinichi nu are consecințe majore pentru cel care rămîne uninefric.

În al doilea rînd, maladiile renale terminale beneficiază de dializă, procedeu cu eficacitate globală relativ comparabilă cu cea a transplantării, astfel că bolnavul uremic are alternativă de care insuficientul cardiac — de pildă — este privat.

Așa se și explică de ce numărul bolnavilor dializați a crescut pretutindeni semnificativ mai mult decît al celor transplantați.

Două sînt sursele de obținere a grefei renale: donatorul viu și rinichiul de cadavru.

Donatorul viu de grefă renală

Acceptarea unei persoane sănătoase care se oferă în mod voluntar să doneze un rinichi pentru a salva viața altei persoane prezintă aspecte multiple, atît în favoarea acceptării, cît și împotriva ei. Splendida carte scrisă de Francis Moore intitulată „*Give and take*“ ilustrează, în opinia celui care scrie aceste rînduri, tocmai dilema donatorului sănătos, care face darul magnific al unui organ propriu, poate nu indispensabil vieții lui, dar sigur

Scanned with OKEN Scanner

necesar şi care nu primeşte nimic altceva decît eventuala satisfacţie morală a unui inegalabil gest umanitar.

În favoarea acceptării grefei provenind de la donator sănătos. Primele transplantări renale reuşite au fost realizate între fraţii gemeni monozigotici, în urmă cu aproximativ 40 de ani, în perioada în care nu exista imunosupresie. Succesul s-a datorat tocmai faptului că între aceşti gemeni nu există nici o deosebire genetică, nici o problemă de histocompatibilitate, ceea ce are drept corolar toleranţa perfectă a organului donat de către organismul receptor, fără imunosupresie terapeutică.

Pe măsura dezvoltării testelor de histocompatibilitate, care au permis clasificarea de risc imunologic imaginată de Terasaki, dar mai ales a perfecţionării tratamentului imunosupresor, a devenit posibilă acceptarea şi altor donatori, mai puţin compatibili decît gemenii identici, cum sînt gemenii bivitelini, apoi a donatorilor intrafamiliali de gradul I şi de gradul al doilea, pentru ca mai recent să devină posibilă grefarea — în anumite condiţii — de la un donator sănătos fără nici un grad de rudenie cu receptorul.

Practica a demonstrat fără echivoc că şansele de reuşită sînt direct proporţionale cu gradul de histocompatibilitate între cei doi membri principali ai transplantării renale, ceea ce a constituit primul argument în favoarea grefei de donator viu.

Deşi s-a afirmat că nu există deosebiri esenţiale între rezultatele obţinute prin utilizarea rinichiului de cadavru şi cele cu rinichi de donator sănătos fără grad de rudenie, datele statistice recente demonstrează că această constatare se referă cu deosebire la comportarea grefei în primii ani după transplantare, deoarece supravieţuirea la 5 ani este aproximativ 80% pentru rinichiul provenit de la donator sănătos, mult superioară grefei de cadavru (Cosimi, 1).

În favoarea donatorului viu pledează eficacitatea tratamentului imunosupresor recent (Ciclosporină, F.K. 506) care — în principiu — permite extensia acceptării grefei renale de la o masă enormă de donatori potenţiali nerudă. În acest mod s-ar putea micşora, într-o anumită măsură, disproporţia mare dintre cei care aşteaptă grefa renală şi numărul încă prea mic de organe disponibile.

Unele ţări favorizează acest gen de procurare a grefei renale, realizînd un număr important de transplantări (25% în S.U.A.), în timp ce alte ţări, în special europene, acordă prioritate rinichiului de cadavru (doar 5% grefe de la donatorul viu).

În sfîrşit, tot în favoarea recoltării grefei renale de la donatorul în viaţă se înscrie şi posibilitatea planificării operaţiei de transplantare la o anumită dată, cu avantaje evidente pentru ambii bolnavi :

— donatorul poate fi investigat în ritmul şi cu mijloacele care exclud atît graba, cît şi posibile aproximaţii inerente operaţiei de urgenţă ;

— receptorul va fi pregătit mai bine, prin modificarea ritmului şi calităţii dializei, astfel ca să ajungă la operaţia de transplantare fără oligohemie, anemie mare, hiperkaliemie, denutriţie etc., factori care ar putea creşte riscul operaţiei propriu-zise sau ar putea periclita irigaţia grefei renale ;

— între cei doi, donator-receptor, se stabilesc legături emoţionale benefice pentru pregătirea lor psihică în vederea operaţiei, motivaţia donării şi acceptării grefei renale capătă alte

Scanned with OKEN Scanner

semnificații, din moment ce ei se cunosc mai bine, ceea ce ar putea netezi eventualele asperități determinate de incertitudinea funcționării grefei.

— durata perioadei de așteptare sub dializă poate fi substanțial scurtată, cu evidente avantaje financiare, dar dar și cu un număr mai mic de transfuzii sanguine administrate receptorului, deci cu risc mai redus de sensibilizare a lui și dezvoltare a anticorpilor citotoxici, ceea ce crește șansele de a găsi un rinichi de donator cu *cross-match* leucocitar negativ.

Împotriva acceptării grefei de la donator viu. Cu toate avantajele enumerate, recoltarea unui rinichi de la un donator sănătos, în vederea transplantării lui unui om bolnav, are unele aspecte defavorabile, care nu pot fi trecute cu vederea.

Prima obiecțiune se referă la faptul că donatorul rămîne în mod voluntar uninefric, printr-un act operator efectuat în mod deliberat de o echipă medicală.

Aparent, oferta voluntară de a dona un rinichi face parte din libertățile individului. Mai mult, s-a spus că refuzul ofertei ar însemna o frustrare pentru el, chiar o agresiune psihologică, din moment ce este împiedicat să ajute un semen al său, mai ales dacă îi este rudă.

Problema pacientului uninefric nu este însă foarte simplă. Sînt cazuri, într-adevăr, de subiecți care se nasc cu un singur rinichi, stare care devine evidentă printr-un examen întîmplător sau — mai des — este relevată clinic din motive patologice. Respectivii s-au comportat normal pînă atunci, bărbații au muncit, femeile au născut fără probleme, copiii au făcut sport, dar din momentul ce starea lor particulară, de purtători ai unui singur rinichi, fie el hipertrofiat funcțional, a devenit cunoscută, ceva s-a schimbat în comportarea lor.

Noi, chirurgii urologi, subliniem că extirparea unui rinichi nu este justificată medical decît dacă respectivul organ este definitiv compromis funcțional și anatomic sau păstrarea lui a devenit riscantă (tumoare, hipertensiune nefrogenă etc.).

Mai mult, legea noastră sanitară acordă concediu medical pentru nefrectomia unilaterală, schimbarea locului de muncă celor cu munci în condiții grele, elevii sînt scutiți de obligațiile sportive, iar femeile care nu doresc în mod expres un copil sînt consiliate să evite sau să întrerupă sarcina.

Pe de altă parte urmărirea îndelungată a pacienților nefrectomizați unilateral din motive patologice și a donatorilor voluntari de grefe renale arată că riscul pacientului uninefric este practic neglijabil dacă rinichiul restant are capacitatea funcțională normală.

Astfel, nefrectomia efectuată donatorului, are — potrivit unor statistici reunite — mortalitatea de 0,5% iar expectativa de viață la 5 ani a donatorilor nefrectomizați în jurul vîrstei de 35 de ani este de 99,3% comparativ cu cea a lotului martor (Merrill, citat de 1).

Pentru a sugera plastic riscul redus al donării unui rinichi de către o persoană sănătoasă, s-a afirmat că este același cu cel al unuia care conduce mașina aproximativ 25 km pe zi în fiecare zi de lucru (1).

Un alt argument în același sens, poate mai puternic decît toate cele prezentate, fiindcă se referă la bani, îl furnizează atitudinea societăților de asigurare, care acceptă în proporție de 97% asigurarea vieții donatorilor, cărora sau nu le găsesc nici un risc pe termen lung după nefrectomie (50% dintre companii) sau consideră că acest risc este minim și temporar (1).

Scanned with OKEN Scanner

Din cele observate de noi, problema cea mai spinoasă a donatorului voluntar nu este pur medicală, ci mai mult psihologică.

Am fost solicitați de multe ori pentru a efectua transplantări renale. Și tot de multe ori propunerea noastră de a obține de la solicitanți, rude de gradul I cu pacientul uremic, rinichiul necesar transplantării, a fost întîmpinată cu tăcere și retragere jenată. Un număr de 9 persoane, 3 părinți și 6 frați-surori, au afirmat hotărît că doresc să doneze un rinich dar nu s-au prezentat pentru efectuarea primelor investigații. Alți 3 părinți s-au internat ca donatori voluntari pentru copiii lor, dar au părăsit clandestin spitalul și nu au mai fost revăzuți. În sfîrșit, 30 de persoane au dovedit determinism, inflexibil în dorința de a dona rinichiul fiului sau fratelui lor uremic. După investinațiile efectuate, două au fost respinse din cauza *cross-match*-ului leucocitar pozitiv la repetate testări, iar un părinte avea rinichi unic congenital asimptomatic. Restul de 27 de voluntari s-au dovedit apți din toate punctele de vedere pentru donare. În 20 de cazuri a donat mama pacientului, în 5 cazuri tatăl și de 2 ori fratele-sora.

Oferta pentru donare a fost, în toate cazurile noastre, spontană, dezinteresată și prezentată cu multă insistență. Una din mame avea un pronunțat sentiment de culpabilitate pentru boala fiului său și, la refuzul nostru de acceptare, din cauta *cross-match*-ului pozitiv, a amenințat cu sinuciderea. Ulterior acest test s-a negativat, ceea ce ne-a permis efectuarea transplantării, dar evoluția postoperatorie a fost favorabilă doar în primele 6 luni, după care recipientul grefei a reintrat în dializă. Acest caz ne-a convins că echipa de transplantare trebuie să decidă acceptarea sau neacceptarea donatorului în viață numai pe baza criteriilor medicale, fără presiuni de nici un fel, deoarece responsabilitatea medico-juridică a transplantării îi revine integral, nefiind atenuată și nici justificată de insistențele — de orice natură ar fi ele — ale familiei în favoarea donării. Ne-am convins, deasemenea, că stabilitatea emoțională și echilibrul psihic al potențialului donator sînt elemente de maximă importanță pentru selecție, la care se adaugă motivația donării.

În general, comportarea donatorilor idepinde în mare măsură de succesul sau insuccesul transplantării, în sensul că cele mai multe reacții negative după donare se observă în cazul în care beneficiul receptorului este redus sau nul, din cauza complicațiilor precoce sau al rejecției supraacute.

Protocolul de evaluare a donatorului

Cuprinde investigații care se pot face ambulator și altele care necesită internarea în spital.

În prima categorie sînt incluse următoarele :

a. Informarea donatorului asupra perspectivelor receptorului după transplantare, cu prezentarea integrală, onestă și competentă, a beneficiului realizabil, dar și a riscurilor previzibile, în care se va menționa posibilitatea rejecției. Totodată, va lua cunoștință, la nivelul lui de pregătire, de operația de nefrectomie unilaterală pe care o va suporta, cu urmările imediate și tardive ale acesteia, care nu-i vor schimba în linii generale modul de viață pe care l-a dus pînă atunci, inclusiv capacitatea de muncă, dacă aceasta este sedentară sau semisedentară.

Scanned with OKEN Scanner

b. Testarea grupei sanguine în sistemul ABO și efectuarea primelor investigații de histocompatibilitate, în special *cross-match*-ul leucocitar, cultura mixtă de limfocite, tipizarea tisulară.

Rezultatul acestor examinări este eliminatoriu. În cazul compatibilității de grup sanguin, absenței presensibilizării și a histocompatibilității acceptabile se trece la etapa următoare.

În ultimul timp s-au transplantat, cu rezultate bune, grefe provenind de la donatori cu grup sanguin A2 la recipienți grup O (acest subgrup, care reprezintă aproximativ 20% din grupul A, are determinanți A mai puțini decît subgrupul A1-Cosimi).

c. Se întocmește foaia de observație clinică a donatorului: antecedente patologice, examen clinic complet și extrem de minuțios, înregistrarea repetată, în condiții variabile, a tensiunii arteriale.

Atenție specială se va acorda depistării eventualelelor leziuni existente asimptomatice, ca diabet zaharat, capacitate funcțională renală, leziuni neoplazice, anomalii metabolice, boli familiale etc.

d. Analizele necesare actului chirurgical, la care se adaugă probele funcționale renale (uree sanguină, creatinină plasmatică, *clearance* creatinină), glicemie (la nevoie testul toleranței la glucoză și testul la cortizon-glucoză), antigenii hepatitei B, testul SIDA, culturi de urină, testele metabolismului lipidic etc.

Și aceste probe sînt eliminatorii, dacă modificarea lor patologică este persistentă și netratabilă.

e. Urografie intravenoasă, cu cistografie micțională și rezidiu, pentru depistarea anomaliilor aparatului urinar; radiografie toracică.

f. Electrocardiograma.

În cazul rezultatelor bune în ansamblul lor, prospectivul donator va fi internat în spital pentru efectuarea următorului set de analize.

g. Se vor repeta probele hematologice și de funcție renală, probele de coagulare și se mai execută încă o dată *cross-match*-ul leucocitar.

h. Angiografia abdominală de ansamblu și arteriografia selectivă renală bilaterală. Efectuată după tehnica Seldinger, agresivitatea metodei este inevitabilă. A început să fie înlocuită cu angiografia prin substracție digitală.

Cînd angioarhitectonica renală este similară, se va prefera rinichiul stîng, a cărui venă renală principală este mai lungă, deci mai favorabilă anastomozării.

Tehnicile de microchirurgie permit actualmente recoltarea unui rinichi cu mai mult de o arteră, dar în cazul donatorului viu asemenea procedee de reconstrucție vasculară par exagerate. Ele vor fi rezervate grefelor de cadavru.

Dacă sînt mai mulți donatori voluntari pentru donare care îndeplinesc condițiile susmenționate, vor fi preferați pe baza histocompatibilității, în ordinea HLA identic, HLA semiidentic. În această ultimă situație, dacă sînt mai mulți donatori, alegerea este determinată de cultura mixtă limfocitară, fiind preferat donatorul care stimulează cel mai puțin celulele receptorului.

În cazurile noastre, 2 donatori au prezentat compatibilitate HLA 100%, alți doi 75% și 23 au fost semiidentici (50%).

Testul *cross-match* leucocitar ne-a creat unele probleme, în sensul că la un bolnav a fost inițial pozitiv la prima determinare, apoi s-a negativat, pentru a redeveni pozitiv după transplantare. Alți doi bolnavi cu *cross-match* negativ preoperator s-au pozitivat după transplantare, cu evoluție clinică concordantă.

Scanned with OKEN Scanner

Tehnica nefrectomiei de la donatorul viu

Recoltarea rinichiului de la donatorul viu se deosebește de nefrectomia standard prin cîteva detalii de execuție tehnică, a căror respectare este obligatorie, pentru a minimaliza traumatizarea organului și a preveni leziunile vasculare care ar putea genera ischemie, respectiv întîrzieri în funcționarea imediată după revascularizare.

Tehnica nefrectomiei pentru donare a fost standardizată și este utilizată aproape fără excepție în majoritatea centrelor de transplantare. Cînd ambii rinichi au o singură arteră, se va prefera pentru recoltare rinichiul stîng, care are vena principală mai lungă. Tot rinichiul stîng prezintă mai puține anomalii venoase decît cel drept, iar acomodarea lui în fosa iliacă dreaptă a receptorului îi păstrează orientarea cu vasele principale situate prepielic, ceea ce le face mai accesibile anastomozării. Pe toată durata operației, donatorul va fi perfuzat corespunzător cu soluții electrolitice și glucozate, pentru a se obține debit urinar constant crescut, în jurul a 2 ml/min. În timpul disecției renale se va administra o doză de 20 g Manitol și 20 mg furosemidă, tot pentru creșterea diurezei.

Anestezia este generală, cu intubație endotraheală.

Timpii operatori decurg astfel :

1 Cale de abord lombară extraperitoneală, largă, cu excizia ultimei coaste.

2 Deschiderea fasciei Gerota și eliberarea blîndă, digitală și cu tamponul montat, a rinichiului din grăsimea perirenală.

Se va evita disecția grăsimii din hilul renal, pentru a nu leza artera pielică, din care derivă și artera ureterală superioară, ceea ce ar putea produce ischemie, favorizînd necroze, fistule urinare și dezuniri ale anastomozei ureterale.

3 Se începe cu eliberarea polului renal cranial. Prin dislocarea anterolaterală a lui, se obține acces spre artera renală, care va fi dislocată fără traumatism adventicial excesiv.

Arterea va fi eliberată și complet scheletizată pînă la originea aortică, fără a se diseca spre hil, astfel că ramificațiile de gradul I nu trebuie să fie vizibile. Infiltrația cu papaverină a pedicului renal, prealabilă disecției vasculare, ar contribui la evitarea spasmului arterial, minimalizînd riscul ischemiei calde și prevenind dificultățile irigației reci pregătitoare pentru revascularizare.

Aceleași precauții vor fi respectate și la scheletizarea venei principale renale. Aceasta va fi eliberată cît mai mult spre dreapta, ventral de aortă, de dorit pînă la vărsarea în vena cavă inferioară. În acest scop se vor secționa între ligaturi vena spermatică stîngă, vena centrală a glandei suprarenale și una sau mai multe comunicante posterioare care fac legătura cu sistemul hemiazygoss și paravertebral

Astfel pregătite, vasele renale sînt puse pe lasouri suple.

4 Se trece la disecția ureterului, care va fi eliberat pînă la nivelul vaselor iliace primitive, evitîndu-se *stripping*-ul adventicial.

Se secționează ureterul la nivelul amintit și, pentru cîteva minute, se observă vigoarea peristaltismului și ejaculațiilor de urină care trebuie să fie abundente, ca urmare a stimulării prin diuretice și hidratare intraoperatorie.

5 Timpul următor aparține secționării vaselor renale. Se secționează în primul rînd artera renală, cu ligatura cu fir nerezorbabil a bontului aortic, apoi vena renală. Imediat înainte de secționarea vaselor renale se poate administra heparină, 2 500 u.i.,

Scanned with OKEN Scanner

i.v., care va fi neutralizată cu sulfat de protamină după ce vasele renale au fost secționate.

Heparinizarea este facultativă sau chiar inutilă, deoarece ritmul de 15 ml/min soluție perfuzabilă asigură diureză crescută și evită sludge-ul intrarenal.

Rinichiul eliberat este încredințat celui care-l pregătește pentru grefare.

Se controlează cu minuțiozitate plaga operatorie și se închide în straturi, de preferință fără drenaj.

S-a recomandat ca, odată ajuns în sala de reanimare, să se facă bolnavului o radiografie toracică, pentru a se depista dacă are pneumotorax rezultat din lezarea pleurei în cursul rezecției costale.

Evoluția postoperatorie decurge de obicei fără complicații, astfel că firele pot fi scoase a 6-a zi, iar pacientul externat după 7 — 8 zile.

Sînt totuși posibile unele complicații, mai ales la nivelul zonei operate (hematoame, infecții, dezuniri, eventrație), la care se pot adăuga atelectazii pulmonare, infecție urinară, ileus. În literatură se menționează și alte complicații mai redutabile, unele precoce, ca necroza tubulară acută, altele tardive: proteinurie, insuficiență hepatică, hipertensiune arterială, scăderea *clereance-ului* de creatinină la 70—80% și, în mod excepțional, insuficiență renală (Cosimi).

Potrivit datelor publicate de Starzl (citat de 1), la 40 000 de donări s-au înregistrat 20 de decese, cele mai multe prin embolie pulmonară și extrem de rar hepatite.

Pentru cazuri selecționate, recoltarea rinichiului se poate face prin abord subcostal extraperitoneal sau pe cale transperitoneală.

Donatorii noștri au fost investigați potrivit protocolului prezentat. La 26 de cazuri s-a recoltat rinichiul stîng pe cale lombară. Toate cazurile au fost drenate la nivelul plăgii cu tub, care a fost îndepărtat ziua următoare. Nu am înregistrat mortalitate și nici o complicație majoră, cu excepția unui hematom cu ciatrizare per secundam a plăgii. Într-un singur caz (donator-tată), rinichiul stîng a prezentat două artere, astfel că s-a recoltat rinichiul drept prin abord pararectal transperitoneal și mobilizarea venei cave, pentru a se putea secționa vena renală la convergența cu cava, sub clamparea laterală a acesteia cu pensa Satinski.

Evoluția postoperatorie imediată a decurs normal la toți donatorii, fără nici o complicație importantă. Am înregistrat 4 pareze intestinale tranzitorii, care nu au necesitat aspirație gastrică și, într-un caz, hematom al plăgii cu cicatrizare secundară. Fără nici o excepție, toți donatorii s-au preocupat, în perioada postoperatrie, mai mult de starea receptorului și funcționarea rinichiului grefat decît de propria lor stare. Funcționarea normală a grefei le-a redat zîmbetul și optimismul, iar o mamă a declarat, referindu-se la fiul-receptor, cu nedisimulată mulțumire „l-am născut a doua oară".

Într-un caz a survenit rejecția supraacută, deși *cross-match*-ul a fost negativ, iar compatibilitatea histologică 50%. Mama-donatoare a fost informată prompt și a primit vestea cu resemnare, fără dramatism exterior, dar s-a izolat în sine, a devenit necomunicativă și a părăsit spitalul cu demnitatea unei dureri imense.

Este interesant de remarcat că după mulți ani de evoluție favorabilă, rejecția cronică a determinat bolnavi transplantați să reînceapă programul de dializă.

Rudele care le-au donat rinichiul nu ne-au mai contactat nici pentru explicații, nici pentru alte propuneri, bănuind probabil că bolnavul lor nu are altă alternativă.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, din cele relatate rezultă că donatorul voluntar în viață reprezintă și astăzi o sursă deloc neglijabilă de grefe renale, cu risc operator redus și perspectivă de viață după donare nesemnificativ modificată. Satisfacția funcționării normale a organului donat îi face să accepte starea de persoană uninefrică cu nu fel de mîndrie pe care o comunică anturajului. Actul donării unui rinichi conferă celui capabil de asemenea sacrificiu aureola unui gest eroic, deși alții îl consideră mai curînd nebunesc, în special soțiile donatorilor, care-și văd stabilitatea familială primejduită. Foarte rar donatorii regretă ceea ce au făcut, chiar în situațiile în care beneficiul realizat de receptor a fost sub așteptări.

Donarea rinichiului, ca formă inegalabilă de caritate și obligație intrafamilială furnizează donatorului sentimentul autorealizării și-l plasează pe o anumită treaptă de considerație. O femeie de 40 de ani, necăsătorită, contabilă, a donat rinichiul fratelui ei, cu următorul comentariu: „În sfîrșit fac și eu ceva deosebit în viața mea!".

Esențialul este ca donarea să se facă fără presiunea familiei, nici a medicului și cu atît mai puțin a viitorului receptor. Nici sentimentele religioase nu trebuie invocate, mai ales că morala creștină interzice distrugerea sau mutilarea părților din propriul organism sau le acceptă numai dacă în acest fel se salvează întregul.

Perspectiva de a extinde acceptarea donatorilor care nu sînt rudă cu receptorul, datorită imunosupresoarelor nou introduse în terapeutică și transfuziilor de sînge de la donator va contribui, potrivit unor opinii recente (1) la obținerea unui număr mai mare de grefe renale.

Grefa renală provenită de la cadavru

Recoltarea rinichilor de la persoane decedate reprezintă actualmente, în toate centrele și în toate țările, cea mai importantă sursă de grefe pentru transplantare. Acest act a provocat discuții furtunoase, deseori contradictorii, cu nuanță mai curînd morală, religioasă, etică sau legală decît strict medicală, discuții care nu s-au stins sau care nu au căpătat un răspuns integral agreat.

Toate divergențele pleacă de la conceptul diferit asupra noțiunii de cadavru, de la definiția a ceea ce înseamnă moarte. În sens biologic, așa cum a fost definită de Gerlach (citat de Gründel, 2), moartea înseamnă terminarea ireversibilă a tuturor manifestărilor vieții, ceea ce înseamnă moartea totală a individului, transformat integral în cadavru, extincția unității indestructibile suflet-corp, cum spun credincioșii.

Acceptată de antropologi și teologi, această definiție nu este — totuși — întru totul exactă. În primul rînd, moartea se produce în etape chiar pentru funcțiile primordiale ale organismului. Peste tot se dă exemplul unui condamnat la moarte care a fost decapitat într-o piață publică în Bangkok, în 1930. În fotografie se vede capul separat și gîtul secționat, din care țîșnesc înalt 4 jeturi sanguine, din cele două carotide și artere vertebrale. Comentariul medical subliniază că inima continuă să bată un oarecare timp după decapitarea anatomică, deși nimeni nu mai poate susține că, în asemenea stare, individul mai putea fi considerat viu. S-a făcut astfel un prim pas pentru definirea

Scanned with OKEN Scanner

și înțelegerea morții parțiale. Dar chiar după dispariția cunoștinței și suprimarea persistentă a funcțiilor vitale, anumite părți din organism, sisteme sau grupuri de celule continuă să trăiască în sens biologic, marcînd o etapă intermediară înaintea completei disoluții corporale.

Conceptul despre moarte a trebuit modificat și datorită faptului că actualmente unele funcții vitale suprimate spontan pot fi restaurate și menținute prin metode moderne de reanimare. Aceste procedee nu pot resuscita însă creierul, care, odată mort, antrenează treptat moartea celorlalte funcții. De aici s-a dezvoltat conceptul de moarte parțială sau moarte cerebrală sau decapitare fiziologică, astfel că definiția inițială a morții a trebuit modificată. C. Pallis (3) afirmă că există doar un singur fel de moarte omenească și anume pierderea ireversibilă a capacității de cunoaștere, combinată cu pierderea ireversibilă a capacității de a respira și, drept consecință, a posibilității menținerii bătăilor cardiace. Concepția de moarte include deci suprimarea cunoștinței, ca semn de moarte cerebrală și apneea persistentă, ca semn de moarte a trunchiului cerebral inferior. Interesant este că poporul nostru, cu imensul său geniu colectiv, identifică sufletul cu respirația. Atunci cînd spune „și-a dat sufletul" se referă la ultima respirație a celui care moare.

Ne-am apropiat astfel de moartea care interesează pe transplantatorul de organe, doritor să recolteze un organ încă viu dintr-un corp mort sau mai bine zis în curs de a muri. Noțiunea de cadavru căruia îi bate inima capătă astfel un conținut precis ; precis pentru medici, mai puțin pentru oamenii bisericii și ai legii, care nu au ezitat la început să califice operația de recoltare drept cauză finală a morții, iar pe chirurgul recoltator drept executioner.

Cunoașterea mai precisă a stărilor de comă prelungită, acceptarea noțiunii de comă depășită, irecuperabilitatea leziunilor cerebrale, acceptul de moarte a sistemului nervos, inutilitatea reanimării cardiorespiratorii rezultată din imposibilitatea prelungirii ei pe termen indefinit și, nu în ultimul rînd, numărul din ce în ce mai mare de vieți omenești recuperate prin utilizarea organelor recoltate de la muribunzii pe care nimeni și nimic nu-i mai putea salva, au atenuat treptat aceste critici.

În prezent, recoltarea de organe este o activitate justificată medical, acceptată moral, tolerată religios și protejată legal. Ea nu poate fi în nici un fel identificată cu așa-zisa moarte permisă, nici cu o formă particulară de eutanasie. În același sens, medicul care recoltează un organ pentru transplantare nu abdică de la jurămîntul hipocratic de a nu cauza în mod voluntar moartea cuiva nici nu subminează prest'giul vecin cu venerația atribuit profesiunii sale. În deplină conștiință și competență, el salvează ce mai poate fi salvat dintr-un organism destinat implacabil și precipitat dezorganizării finale, pe care numai sofisticatele și foarte costisitoarele metode de reanimare o mai întîrzie, dar nu o evită.

Și, pentru ca orice suspiciune să dispară, recoltarea organelor destinate transplantării se face de altă echipă chirurgicală decît cea care va executa operația de grefare propru-zisă.

Criterii pentru aprecierea morții cerebrale și trunchiului cerebral. Fără a intra în controversele și detaliile de interes neurologic și fiziopatologic, vom prezenta, în succesiune, metodele și semnele importante pentru practicieni, care indică ireversibilitatea leziunilor sistemului nervos, în speță ale creierului și trunchiului cerebral, pe baza cărora se poate pune diagnosticul de moarte cerebrală.

Această noțiune este mai cuprinzătoare decît cea de moarte clinică sau

Scanned with OKEN Scanner

moarte parțială, întrucît sugerează mecanismul de producere, inutilitatea eforturilor de resuscitare și moartea biologică apropiată.

Unul din cele mai importante semne de leziune cerebrală structurală întinsă este stopul respirator. Faptul că centrii nervoși din trunchiul cerebral nu mai răspund la hipercapnia consecutivă opririi respirației indică gravitatea leziunilor destructive cerebrale, dovedită prin lipsa de răspuns la stimularea directă a cortexului, talamusului sau nervului sciatic (3).

Dacă în această etapă bolnavul este intubat endotraheal și conectat la un aparat de respirație mecanică, la care se asociază alte măsuri de reechilibrare hidroionică, acidobazică, energetică etc., cordul va continua să funcționeze normal un timp relativ nedeterminat, diureza se menține, homeostazia nu se modifică esențial, dar bolnavul rămîne în continuare decerebrat, inconștient, total dependent de respiratorul mecanic, un fel de mort viu. Oprirea respirației mecanice este instantaneu urmată de apneea persistentă, care în puține minute va antrena încetarea bătăilor cardiace. În acest stadiu, o echipă complexă alcătuită din reanimator, neurolog, internist, eventual neurochirurg, va decide dacă eforturile de reanimare vor fi continuate, în măsura în care există o șansă cît de mică de recuperare a leziunilor cerebrale sau dacă muribundului i se acordă ultima lui libertate, de a muri în demnitate. S-ar putea ca această exprimare să șocheze, dar avem exemplul cazurilor în care medicii au ezitat multe săptămîni de a declara decesul unor importante persoane politice, ceea ce a făcut să se întreprindă măsuri de reanimare impresionante, sub respirație mecanică, stimulare cardiacă, hemodializă, chiar cînd electroencefalograma și electrocardiograma arătau linii izoelectrice timp de multe zile.

Alt argument în favoarea morții cerebrale va fi documentat de quadrupla angiografie cerebrală, carotidiană și vertebrală, care demonstrează blocarea circulației cerebrale. Suprimarea fluxului sanguin intracerebral, însoțită de electroencefalograma plată poate fi considerată ca indicînd ireversibilitatea, cu condiția ca să nu existe hematoame subdurale, tumori cerebrale sau compresiuni ventriculare, a căror rezolvare chirurgicală ar putea permite reluarea respirației. Pentru a evita asemenea erori, încărcate de consecințe, se recomandă ca angiografia să fie asociată sau înlocuită cu scintigrama radioizotopică (Technețiu 99 pertechtenat sodic) și tomografia computerizată cu contrast i.v. a căror convergență diagnostică pentru blocajul circulator cerebral, în combinație cu E.E.G. lineară, poate permite diagnosticul de moarte cerebrală ireversibilă.

Vom reține că E.E.G. izolată investighează numai cortexul cerebral, nu și trunchiul cerebral, astfel că, pentru a fi luată în considerație diagnostică trebuie să rămînă plată timp de 30—60 minute și fără răspuns la stimuli auditivi sau somatici, iar pacientul să nu fie hiperglicemic, uremic, intoxicat cu droguri sau în stare de hipotermie, condiții care pot modifica E.E.G. pînă în a o face irelevantă.

Cazurile clinice de E.E.G. lineară persistentă luni sau ani de zile la copii cu hidranencefalie, care respiră și deschid ochii sau de traumatisme cerebrale, come meningitice etc. nu sînt decît raritați, menționate numai pentru a demonstra că E.E.G. nu trebuie absolutizată pentru diagnosticul de moarte a trunchiului cerebral, în măsura în care nu antrenează asistolia cardiacă.

Nici studiile de electrofiziologie nu au adus dovezi mai puțin criticabile (potențialele evocate auditive ale trunchiului cerebral, stimularea electrică a

Scanned with OKEN Scanner

nervului median, potențialele evocate somatosenzoriale) (Pallis), astfel că atenția a fost concentrată asupra semnelor clinice care atestă moartea trunchiului cerebral.

În 1968, grupul de la *Harvard Medical School* a identificat coma depășită cu moartea trunchiului cerebral, pentru care a indicat următoarele criterii (3) :

1. Suprimarea percepției și abolirea răspunsurilor ;

2. Absența oricărei mișcări pentru minimum o oră ;

3. Apnee peste 3 minute ;

4. Absența reflexelor ;

5. E.E.G. izoelectrică (considerată cu mare valoare de confirmare în 1968 și neesențială în 1969).

Evidențierea acestui quintet de semne precede, în opinia celor care le-au studiat pe aproximativ 1 800 cazuri (Pallis), cu cîteva ore sau zile apneea finală.

Un cuplu de neurochirurgi din Minnesota (Mohandis și Chou, 1971, citați de 3) formulează criterii similare, subliniind că numai absența reflexelor care aparțin trunchiului cerebral indică moartea acestuia, chiar dacă persistă reflexe cu sediul sub leziune.

Acestea sînt :

1. Leziuni intracraniene cunoscute și ireparabile ;

2. Abolirea mișcărilor spontane ;

3. Apnee mai mult de 4 minute ;

4. Absența reflexelor de trunchi cerebral ; pupilar, corneal, ciliospinal, vestibulo-ocular, oculo-cefalic ;

5. Toate aceste semne, nemodificate timp de cel puțin 12 ore (leziunea care le produce este situată în tegmentul mezencefalic și puntea rostrală).

Alt colectiv, reunind colegii și facultăți din Regatul Unit (1976, citat Pallis), referindu-se la aceleași semne de moarte a trunchiului cerebral, subliniază în așa-zisul *UK Code* (3) că interpretarea lor trebuie făcută în mod repetat, cu excluzia altor cauze care le-ar putea produce (hipotermie, intoxicație, tulburări grave endocrine sau metabolice) și cu condiția ca pacientul să fie comatos, aflat sub ventilație mecanică din cauza apneei și cu diagnosticul stabilit al cauzei care a produs coma. Acest cod recomandă cercetarea următoarelor 5 reflexe cu sediul în trunchiul cerebral : absența răspunsului pupilar la lumină, absența reflexelor corneene, a reflexelor vestibulo-oculare (irigație bilaterală cu apă rece), absența răspunsurilor motorii în aria nervilor cranieni la stimulările din alte arii somatice (grimase la stimuli dureroși etc.), absența reflexelor sau la aspirația pe tubul endotracheal.

Dacă toate aceste semne sînt reunite, cu excluderea altor cauze care le-ar provoca (atropină, miorelaxante, sedative, anticolinergice, maladii ale organelor respective : operații oculare, auriculare, boli neurologice preexistente etc.), diagnosticul de moarte ireversibilă a trunchiului cerebral poate fi stabilit cu certitudinea rezonabilă care permite completarea formularului de declarare a morții cerebrale. Acest formular, care constituie certificatul legal de deces, pe baza diagnosticului stabilit de cel puțin doi specialiști, conține toate detaliile care se referă la reanimarea intensivă întreprinsă, la toate mijloacele utilizate pentru recuperare și la semnele care justifică diagnosticul de moarte trunchiului cerebral.

Momentul stabilirii acestui diagnostic este momentul oficial al decesului, chiar dacă inima mai continuă să bată, cadavrul fiind sub respirație mecanică.

Declarația specifică clar că pentru diagnosticul de moartea trunchiului cerebral nu este necesară nici angiografia, nici electroencefalograma. Din acest moment, oprirea ventilației mecanice este permisă în mod le-

Scanned with OKEN Scanner

gal, deoarece ea nu mai reprezintă o terapeutică de suport a vieții (Pallis). Se mai face o deconectare a respiratorului (faimoasa și mult criticata scoatere din priză !), precedată de o hiperventilație și oxigenare prin difuziune, pentru a evita hipoxia din timpul opririi respiratorului, deci pentru a preveni agravarea leziunilor cerebrale deja existente, după care, la reintrarea în apnee, resuscitarea este definitiv întreruptă. În acest moment poate interveni echipa de recoltare, cadavrul căruia îi bate inima fiind reconectat rapid la ventilatorul mecanic și se încep pregătirile impuse de recoltarea organelor care vor fi utilizate pentru transplantare.

Prezervarea rinichiului de cadavru în vederea transplantării

Din momentul secționării vaselor renale, parenchimul renal suferă efectele ischemiei consecutive suprimării circulației și oxigenării, efecte care vor fi cu atît mai accentuate cu cît perioada de ischemie se prelungește. Această perioadă, denumită ischemia caldă, care alterează relativ rapid și predictibil rinichiul depinde nu numai de durată, dar și de starea anterioară a organului și de măsurile de prevenire a ei aplicate organismului donator în perioada decesului trunchiului cerebral.

Ritmul instalării și gravitatea leziunilor ischemice parenchimatoase pot fi considerabil atenuate prin măsuri speciale de prezentare și stocare pentru o perioadă variabilă de timp, denumită ischemia rece. Protecția acordată prin aceste măsuri durează de la cîteva ore, prin mijloace simple, la 24 de ore sau chiar mai mult (cîteva zile !) prin metode complexe.

În comparație cu grefa cardiacă și hepatică, ale căror funcții trebuie să reînceapă imediat după revascularizarea în organismul receptorului pentru ca operația să aibă succes, rinichiul grefat poate rămîne nefuncțional pentru o perioadă de timp după grefare, perioadă de recuperare a leziunilor reversibile provocate de ischemie, în care interval viața pacientului va fi menținută prin dializă.

Efectele ischemiei asupra parenchimului renal. Modalități de prevenire a leziunilor renale ischemice

Parenchimul renal este extrem de sensibil la ischemie, rezultantă a combinației hipoxie + oligohemie, care se instalează în perioada agonică și care determină vasoconstricție renală, datorită secreției crescute de catecolamine.

Consecutiv vasoconstricției, fluxul sanguin renal scade, ceea ce antrenează la început leziuni celulare reversibile, urmate de leziuni irecuperabile și, în final, moartea definitivă a celulelor renale.

Primele leziuni renale se instalează deci odată cu hipotensiunea agonică și continuă să se extindă în ritm accelerat după stopul cardiac. Între aceste două faze nu există diferențiere strictă, cu corespondent clinic, ambele fiind componente ale perioadei pe care am denumit-o ischemia caldă.

În condiții de normotermie, toleranța renală la ischemie este variabilă în ceea ce privește reversibilitatea leziunilor celulare.

Astfel, ischemia pînă la 10 minute determină leziuni minime, fără expresie funcțională, care se recuperează în mai puțin de o oră. Ischemia de 20 de minute scade cu 50% capacitatea funcțională și necesită 6—7 zile pentru refacere. Între 30 și 60 de minute deficitul funcțional este de 60—80%, cu 8—14 zile perioadă de refacere, iar între 120—180 minute ische-

Scanned with OKEN Scanner

mie, rinichiul pierde integral funcţiile şi se recuperează foarte puţin, deloc şi niciodată complet.

Mecanismul prin care celula renală se degradează în perioada ischemică rezidă în insuficienţa fosforilării oxidative, care duce la depleţie celulară la adenosină trifosfat. Se pierde deci energia care reglează echilibrul transmembranar sodiu-potasiu, celula pierde K^+ şi Mg^{++} şi se încarcă excesiv cu Na^+ şi apă. Datorită anoxiei, glicoliza creşte, pentru a suplea deficitul energetic, se produce în exces acid lactic, cu scăderea *p*H-ului, ceea ce are drept consecinţă supraîncărcarea calcică a citoplasmei, mitocondriilor şi eliberarea enzimelor lizozomale în citoplasmă. În acest fel celula renală se autodigeră, se autolizează prin ruperea lizozomilor şi moare. La acest proces contribuie şi acizii graşi eliberaţi de fosfolipazele lizozomale, cu efect destabilizator asupra membranelor celulare.

Degradarea rinichiului este posibilă şi în timpul reperfuziei, datorită hipoxantinei rezultată din metabolismul adenozin-monofosfat, care prin oxidare se transformă în xantină, cu formare de H_2O_2, superoxizi şi radicali hidroxili liberi, toţi agresivi pentru celula renală (Ratich, citat 4).

Pentru prevenirea acestor leziuni s-au propus variate metode şi droguri, menite să reducă riscurile ischemiei calde, să stabilizeze membranele celulelor renale, să împiedice vasospasmul renal, să redreseze metabolismul viciat celular, într-un cuvînt să prevină alterarea renală care ar putea periclita rezultatul transplantării.

Primul şi cel mai important gest constă în reducerea perioadei de ischemie caldă şi efectelor ei, pentru a nu permite declanşarea leziunilor celulare greu sau deloc reversibile. Unele din aceste măsuri trebuie iniţiate de îndată ce diagnosticul morţii de trunchi cerebral începe să se contureze.

Vor fi utilizate, potrivit protocolului controlat de echipa de reanimare, soluţii care reduc hiperhidratarea celulară (Manitol, polietilen glicol), infuzii energizante (ATP-clorură de magneziu), blocanţi ai canalelor calcice (Nifedipine), inhibante ale xantinoxidazei (Allopurinol), detoxifianţi ai radicalilor toxici de oxigen (superoxidismutază, fenotiazine etc.), fenoxibenzamină pentru prevenirea vasospasmului şi corticosteroizi pentru stabilizarea lizozomilor.

Cea mai eficace metodă rămîne însă răcirea rapidă a rinichiului excizat, ceea ce are ca efect scăderea nevoilor de oxigen, reducerea metabolismului celular, modificarea stării fizice a membranelor celulare şi schimbări în conformaţia unor enzime.

Din punctul de vedere al transplantării, obţinerea grefei renale cu cele mai mari şanse de a funcţiona imediat după transplantare începe cu selectarea donatorului-cadavru, pregătirea corespunzătoare a acestuia pentru recoltare, efectuarea în condiţii optime a exciziei chirurgicale a grefei renale, pregătirea acesteia pentru conservare, eventual transport şi expedierea la receptor (în altă unitate, în alt oraş sau în altă ţară).

Selecţia donatorului

Criteriile practice pentru selecţia donatorului de grefă renală se referă la vîrstă, antecedente patologice, cauza morţii, starea funcţională a rinichiului şi aprobarea recoltării (ar putea interveni şi alte aspecte, astfel că fiecare caz trebuie apreciat individual).

Vîrsta reprezintă un criteriu relativ lax. Se poate recolta de la vîrsta de 4 ani, pînă la vîrsta de 55 de ani. Sub vîrsta minimă, calibrul vaselor renale poate crea dificultăţi la revascularizare, funcţiile renale nu sînt complet marturizate, iar incidenţa mal-

Scanned with OKEN Scanner

formațiilor aparatului urinar trebuie luată în considerare. Literatura consemnează succese obținute prin grefe renale de la donatori de 1 an, de la sugari sau chiar de la nou-născuți anencefali (aceștia au incidență relativ crescută de rinichi în potcoavă — 5). Acceptînd recoltarea de la copii, vom ține seama că rinichiul grefat crește repede în gazda adultă, ceea ce poate duce la elongația arterei renale, strîmtorarea ei și, consecutiv, hipertensiune arterială. Alt handicap îl reprezintă vascularizația mai precară a ureterului infantil, cu risc mai mare de fistule urinare (6). În același sens și limita de vîrstă superioară va fi apreciată după caz. Deși rinichiul donatorului sexagenar tolerează greu conservarea și își reia funcția după revascularizare cu întîrziere, s-au recoltat grefe chiar de la septuagenari, cu rezultate bune.

Pentru motive care nu trebuie argumentate, vor fi excluși donatorii diabetici, ateroscleroși, hipertensivi, cei cu infecții bacteriene sau virale sistemice și cei cu tumori maligne, altele decît cele intracraniene.

În practică, cei mai buni donatori sînt decedații prin traumatisme cranio-cerebrale, hemoragii intracraniene și tumori primitive cerebrale.

Mai pot fi acceptate cazurile decedate prin asfixie, stop cardiac și supradozaj de droguri (5), ca și comele hepatice.

Între contraindicații au mai fost incluși cei decedați prin perforație intestinală, maladiile renale primare și nefropatiile hipertensive (6).

Apreciem că decesele survenind în condiții neclare sau care ar putea ridica probleme medico-judiciare trebuie analizate de persoanele legal îndreptățite în acest scop, recoltarea fiind posibilă numai după autorizația acestora. În această categorie includem leziunile mortale după agresiuni intenționate sau involuntare, sinuciderile, otrăvirile, decesele după avorturi, decesele postoperatorii, postanestezice sau după anumite investigații diagnostice.

Condamnații la moarte ridică probleme care nu pot fi discutate în acest cadru.

Prudență impun și decesele survenite brusc și neexplicat, deoarece cauza ar putea fi miocardita virală, ceea ce ar contraindica recoltarea.

În momentul declarării morții cerebrale și în perioada următoare, funcțiile renale trebuie să fie stabil normale, obiectivate prin analiza de urină, densitate și concentrații urinare, ureea sanghină și creatinina plasmatică.

Autorizația sau consimțămîntul pentru recoltarea rinichiului se obține de la ruda cea mai apropiată sau de la persoanele cu drept oficial de posesiune asupra cadavrului. Pentru rude, ordinea priorității este soț-soție, fiu sau fiică adulți, unul din părinți, frate sau soră adulți. În absența acestora, consimțămîntul poate fi dat și de persoana care a vegheat asupra muribundului. Consimțămîntul poate fi dat verbal și consemnat de medici în foaia de observație. Dacă prospectivul donator și-a exprimat dorința, în timpul vieții, de a dona organe pentru transplantare după decesul lui, fiind posesorul unei legitimații speciale de donator, consimțămîntul nu mai este necesar din partea nimănui și nici eventualele obiecțiuni ale rudelor nu mai pot fi invocate.

În urmă cu cîțiva ani, de mare popularitate în unele țări era legitimația subtitrată „vreau ca cineva să trăiască după moartea mea". Campania de atragere a aderenților la această nobilă acțiune era dusă de persoane cu mare influență în marele public, ca fotbaliști renumiți, speakerițe atractive de televiziune etc., niciodată medici.

Astăzi, premisele recoltării de organe s-au schimbat radical, în sensul că recoltarea este interzisă doar de la

Scanned with OKEN Scanner

persoanele care şi-au exprimat, din timpul vieţii, dorinţa de a *nu* dona organe sau ţesuturi după decesul lor.

Din momentul obţinerii aprobării, echipa chirurgicală care va recolta grefa renală intră în acţiune. În primul rînd, membrii acesteia reverifică diagnosticul morţii trunchiului cerebral, efectuînd din nou testele uzuale, ca reflexele corneene şi pupilare, instilarea de apă rece în conductul auditiv extern pentru reflexul oculocefalogir, excitarea faringelui etc. Se întrerupe ventilaţia mecanică încă o dată şi dacă apneea persistă, se consemnează încă o dată decesul cerebral şi se fac pregătirile pentru recoltarea chirurgicală. Dacă donatorul este bine oxigenat şi are tensiune arterială stabilă se continuă ventilaţia şi se stimulează diureza prin perfuzie de Manitol 20 g i.v. + furosemid 120 mg i.v. La nevoie se vor perfuza soluţii macromoleculare ca Dextran sau albumină, mai ales la donatorii anterior deshidrataţi. Eficacitatea rehidratării se poate controla prin măsurarea presiunii venoase centrale, dar — mai simplu — se va urmări ca diureza să se menţină la minimum 30 ml/oră şi T.A. să nu scadă sub 90 mmHg.

Dacă la preluarea de către echipa de recoltare donatorul manifestă instabilitate tensională, se va perfuza i.v. Dopamină, la început 2 μg/min, ulterior scăzînd doza în funcţie de necesităţi. Efectele ei faborabile se manifestă şi asupra circulaţiei renale, prin creşterea fluxului plasmatic efectiv renal şi a presiunii de filtraţie. Nu se va depăşi doza de 10 μg kg/min. Dopamină, pentru a nu produce efecte adverse de vasoconstricie renală şi oligurie. În mod practic, o fiolă de 5 ml, conţinînd 200 μg Dopamină se dizolvă în 500 ml glucoză 5%, ser fiziologic sau ser Ringer lactat şi se perfuzează lent în aproximativ o oră. Administrarea i.v. de heparină (10 000 u.i.) poate fi benefică în unele cazuri, mai ales la cei cu stop cardiac, la care previne formarea de cheaguri în artera renală (R. Johnson).

Bradicardia consecutivă creşterii presiunii intracraniene poate fi combătută cu 0,4—0,8 mg Atropină i.v.

Înainte cu 20 de minute de oprirea respiraţiei mecanice se poate administra un alfablocant (fenoxibenzamină 150 mg iv.. sau 5 mg pentolamină), pentru a preveni vasospasmul agonic. Acţiune favorabilă de protecţie vasculară are şi clorpromazina (500 mg i.v.) care, în plus, stabilizează membrana lizozomală.

Tehnica chirurgicală a recoltării rinichilor

Obiectivul echipei chirurgicale care recoltează rinichiul este obţinerea unui organ cu leziuni minime — ideal ar fi fără leziuni — produse în perioada ischemiei calde, capabil să funcţioneze imediat după revascularizare, la parametri acceptabili, cu vase sanguine avînd lungimea suficientă pentru a permite anastomozarea la receptor fără dificultăţi şi cu ureter bine vascularizat. Pentru realizarea acestor deziderate, perioada ischemiei calde trebuie micşorată cît mai mult posibil, iar pe masa de operaţie donatorul-cadavru va fi adus cu circulaţia şi bătăile cardiace conservate, sub perfuzie i.v. şi ventilaţie mecanică, cu sondă uretro-vezicală pentru monitorizarea diurezei minut.

În continuare prezentăm protocolul recoltării ambilor rinichi, aşa cum se procedează cînd nu se recoltează şi alte organe pentru grefare, ca ficat, cord, plămîni, pancreas etc. În acest ultim caz, fiecare organ este recoltat de echipa respectivă de specialişti, succesiunea prelevării fiind întîi cardiectomia, urmată de prelevarea în

Scanned with OKEN Scanner

bloc a ficatului, pancreasului și ambilor rinichi, cu vasele mari, prin care se va face perfuzia de răcire *in situ*.

Prelevările se fac în sala de operație, cu confortul chirurgical, echipa, sterilizarea și instrumentarul necesare unei operații mari abdomino-vasculare.

Pe lîngă trusa de laparatomie pentru operație majoră, vor fi prevăzute clampe vasculare Satinsky, De Bakey, Kopp-Beck, Cooley, clips-uri de hemostază, materiale variate de sutură, inclusiv trusa pentru chirurgia vaselor mici, pense Mosquito, Adson, Cushing, foarfeci de disecție Metzenbaum de diferite mărimi, foarfeci curbe pentru iris, gheață sterilă, soluții conservate pentru rinichi, tuburi de irigație, cristalizoare de sticlă sterile, ser fiziologic steril.

Tehnica prelevării grefei renale

Va fi efectuată prelevarea în bloc descrisă de Ackerman și Suell, cu modificarea propusă de Linke (citat de Barry, J. M.).

Donatorul este plasat pe masa de operație în decubit dorsal, cu planul pelvian puțin ridicat. La incizia pielii, se administrează i.v. 50 g Manitol, dacă diureza a avut tendința să scadă, deși ritmul administrării de seruri i.v. a fost corespunzătoare. Pentru fiecare oră cu abdomenul deschis se vor perfuza aproximativ 2 litri ser Ringer lactat.

Timpii operatori se desfășoară astfel :

1. Incizia cruciată a tegumentului și peretelui abdominal anterior, cu răsfrîngerea labourilor musculo-cutanate la baza toracelui și rădăcina coapselor (fig. 9).

2. Se explorează cavitatea peritoneală pentru depistarea eventualelor neoplasme asimptomatice, focarelor septice sau altor leziuni.

Se incizează peritoneul posterior de-a lungul firidei parietocolice dreapta și în continuare peste vasele mari, pe marginea stîngă a rădăcinii mezenterice pînă al unghiul duodeno-jejunal (fig. 10).

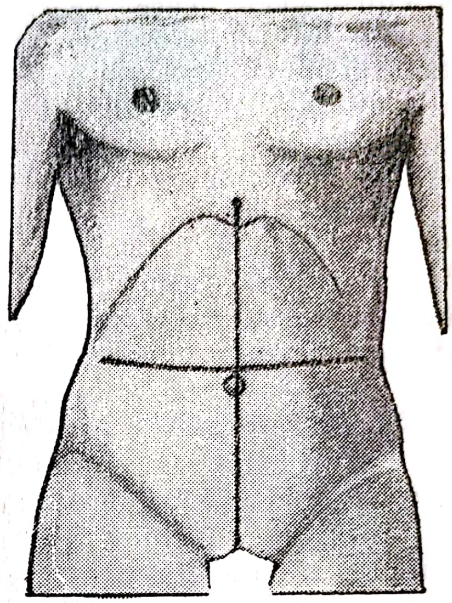


Fig. 9 — Incizia cruciată a tegumentului și peretelui abdominal anterior, pentru prelevarea rinichilor de la donatorul-cadavru.

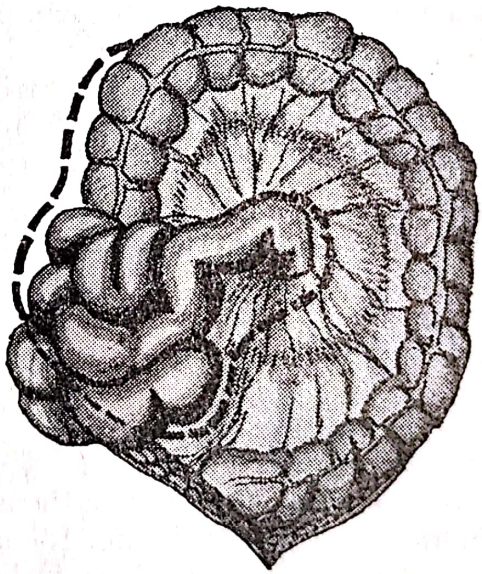


Fig. 10 — Incizia peritoneului posterior de-a lungul firidei perieto-colice dreapta, continuată peste vasele mari, pe marginea stîngă a rădăcinii mezenterice.

3. Se decolează și exteriorizează spre stînga și cranial masa intestinală, se decolează și retractă cranial pot-

Scanned with OKEN Scanner

coava duodenală și pancreasul, pentru a avea acces asupra vaselor mari la pătrunderea în abdomen (fig. 11 și fig. 12).

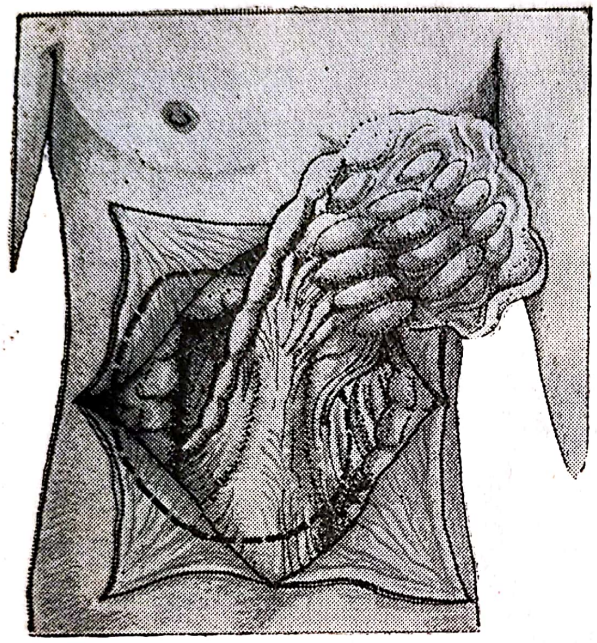


Fig. 11 — Retracția și dizlocarea masei intestinale.

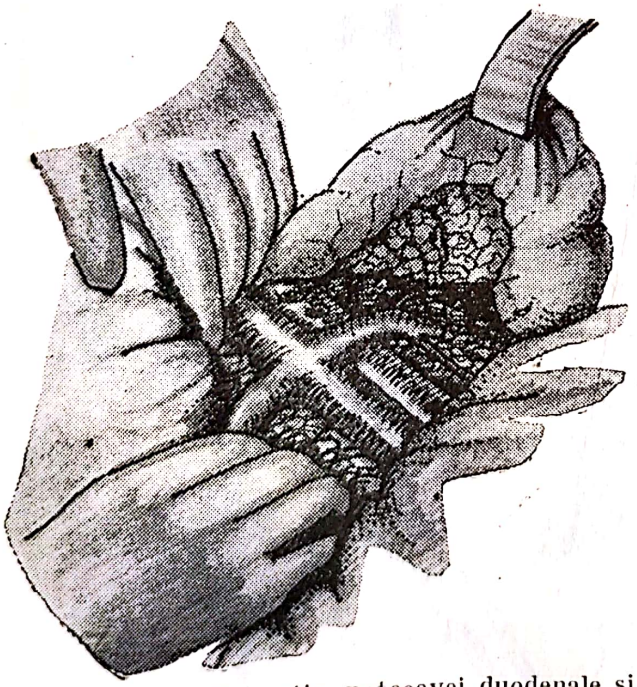


Fig. 12 — Retracția potcoavei duodenale și pancreasului.

4. Urmează ligaturarea și secționarea arterei mezenterice superioare și trunchiului celiac, pentru a avea acces asupra aortei subdiafragmatice (la nevoie se vor secționa și fibrele musculare ale orificiului aortic diafragmatic) (fig. 13).

5. Se trec lasouri în jurul aortei și venei cave abdominale imediat deasupra bifurcației iliace și periaortic proximal de emergența arterei mezenterice superioare. Se mobilizează și disecă parțial vena renală stîngă. secționîndu-se vena centrală a glandei suprarenale homolaterale (fig. 14).

6. Cu pense Satinsky se clampează aorta și cava la nivel distal și aorta proximal de artera mezenterică superioară, lăsînd liberă vena cavă.

Se practică o mică incizie în peretele anterior al aortei, deasupra clampei distale, prin care se introduce în lumenul vascular o sondă Foley sau alt cateter și se începe perfuzia de răcire in situ a ambilor rinichi, cu ser Ringer lactat rece, la care s-au adăugat Manitol (18 g^{-1}) și heparină (20 000 ul^{-1}). Se perfuzează rapid 500—600 ml ser, care, după spălarea rinichilor se vor întoarce în vena cavă și, de aici, prin extremitatea neclampată subdiafragmatică, în circulația generală. Cînd rinichii s-au răcit și au devenit palizi (aproximativ 10°C) ritul perfuziei va fi încetinit, dar va continua lent pînă ce se întrerupe circulația renală (fig. 15).

Există și alte modalități de perfuzie *in situ* a rinichilor, care utilizează un cateter special introdus în aortă prin artera iliacă primitivă stîngă. Cateterul este prevăzut cu două balonete distanțate între ele cu aproximativ 10 cm, prin a căror umflare se exclude din circulația sanguină segmentul aortic de unde merg arterele renale, astfel că irigația rece se efectuează ca mai sus (fig. 16).

Pentru rarele cazuri în care nu se poate recurge la calea arterială, spălarea rinichilor se poate efectua prin vena cavă, pînă ce efluentul obținut este clar (fig. 17).

Scanned with OKEN Scanner

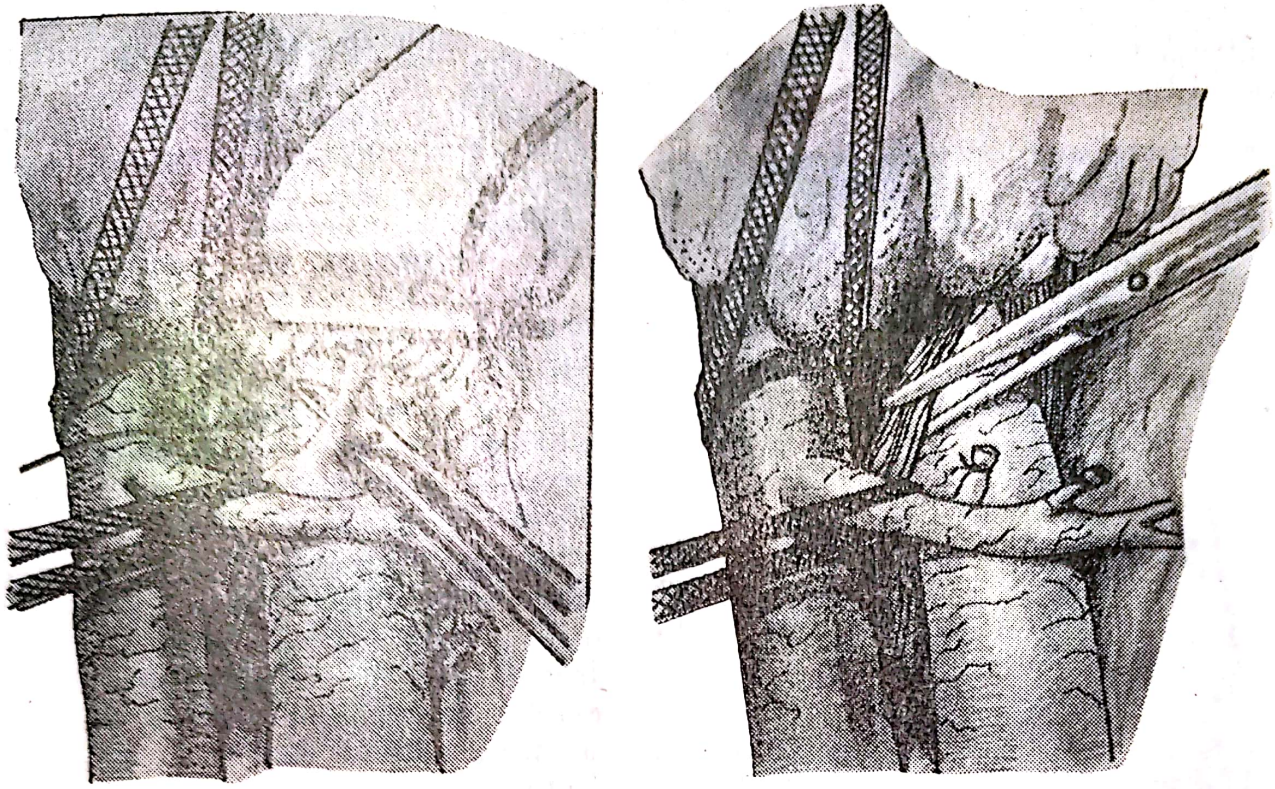


Fig. 13 — Secționarea arterei mezenterice superioare, a trunchiului celiac și a pilierului diafragmatic.

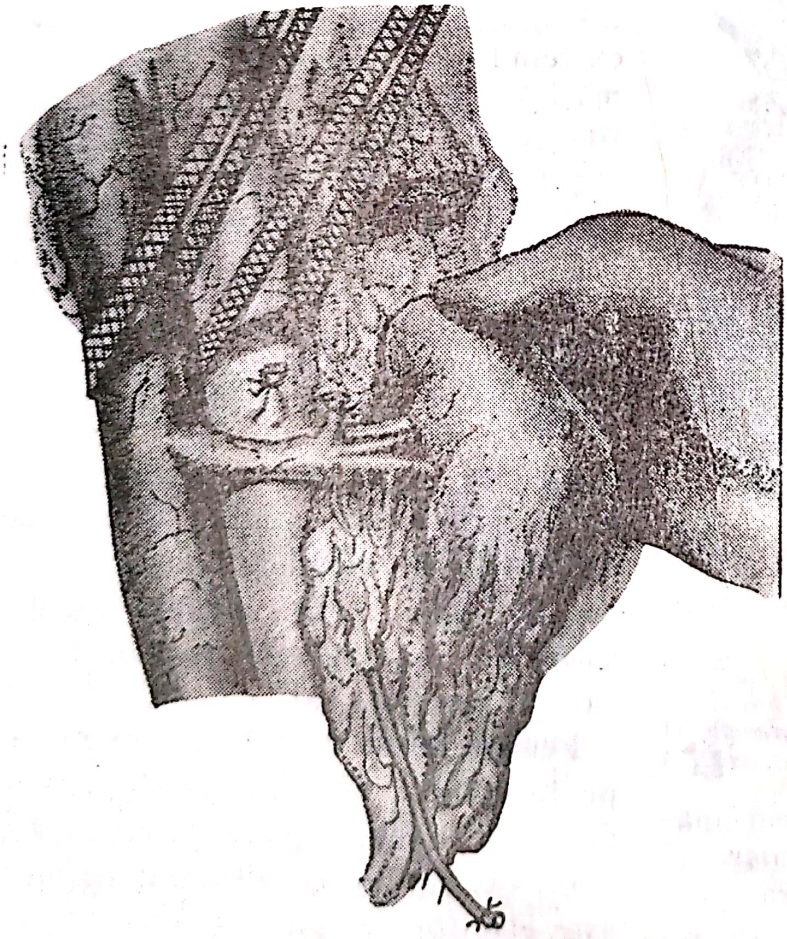


Fig. 14 — Expunerea vaselor mari abdominale. Prepararea venei renale stîngi. Secționarea venei suprarenale.

Scanned with OKEN Scanner

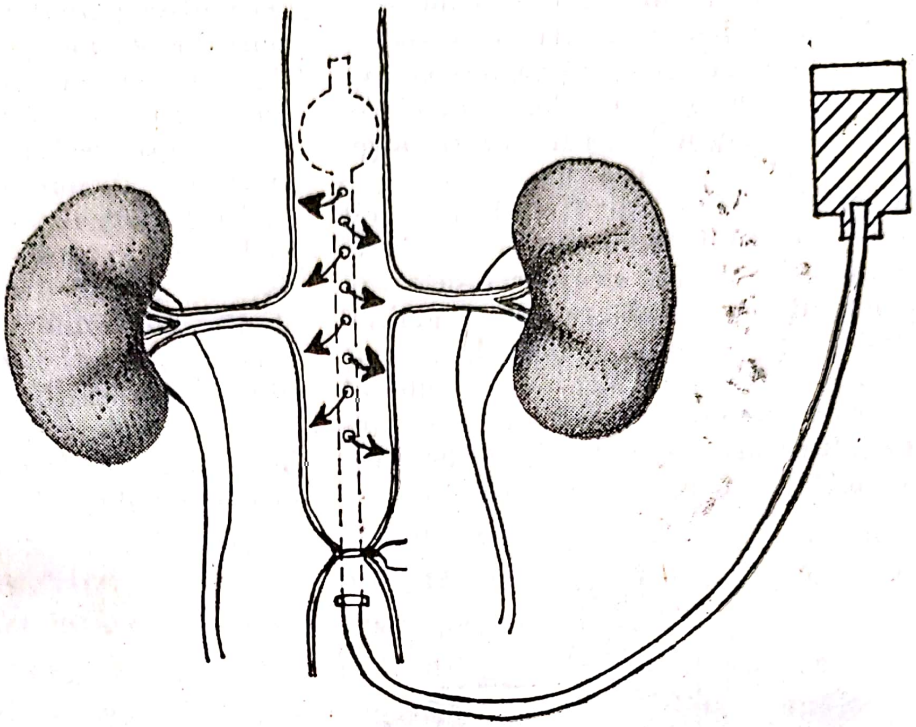


Fig. 15 — Schemă privind irigarea ambilor rinichi prin cateter introdus în aortă.

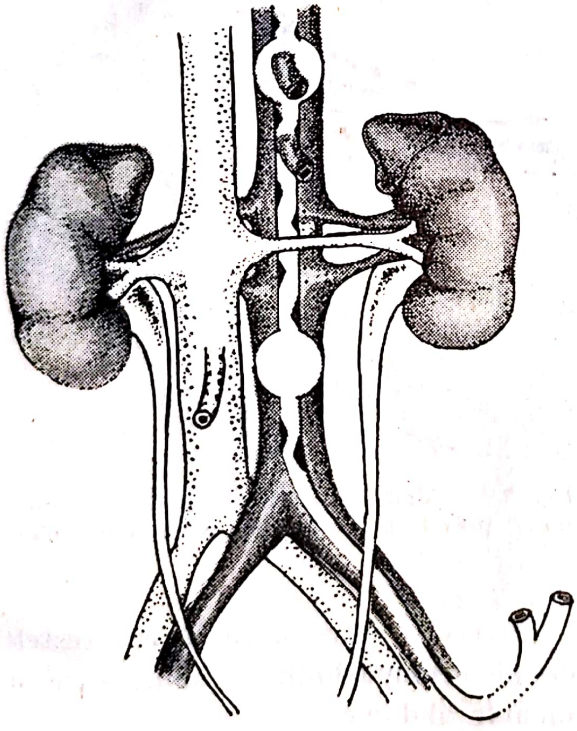


Fig. 16 — Modalitate de irigare rece a rinichilor prin cateter cu două baloane care delimitează segmentul aortic renal.

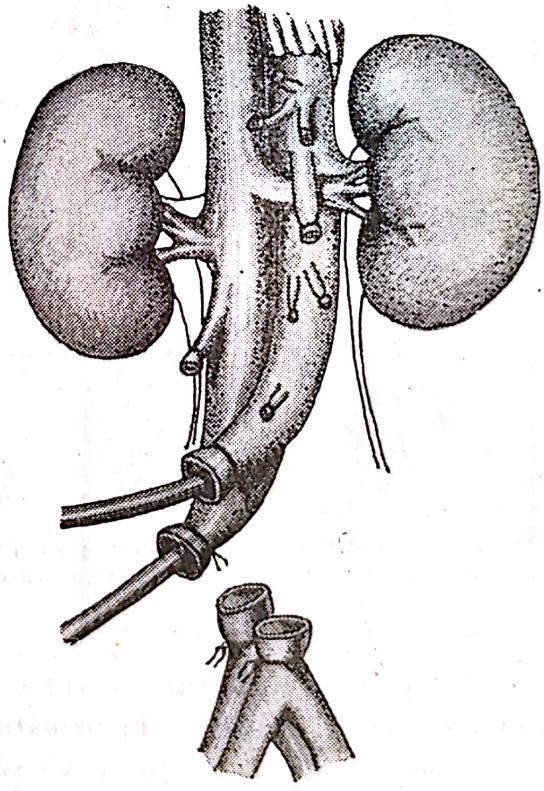


Fig. 17 — Modalitate de irigare a rinichilor prin canulare aortocavă. Rămîne liberă în sens cranial doar vena cavă, prin care se evacuează efluentul de irigare.

Scanned with OKEN Scanner

7. În timpul următor se eliberează ureterele, evitîndu-se atît disecția în hilul renal, cît și jupuirea adventicei, pentru a menaja la maximum circulația perietală a lor, care va fi asigurată doar de artera ureterală superioară. Ureterele vor fi secționate cît mai jos posibil, la nivelul sau — preferabil — mai jos de încrucișarea cu pediculul iliac. Dacă ureterul este bifid, posibilitate întîlnită o dată la 125 de recoltări (Barry, J.M.), va fi eliberat în teaca comună, astfel că implantarea ulterioară vezicală nu pune probleme tehnice deosebite.

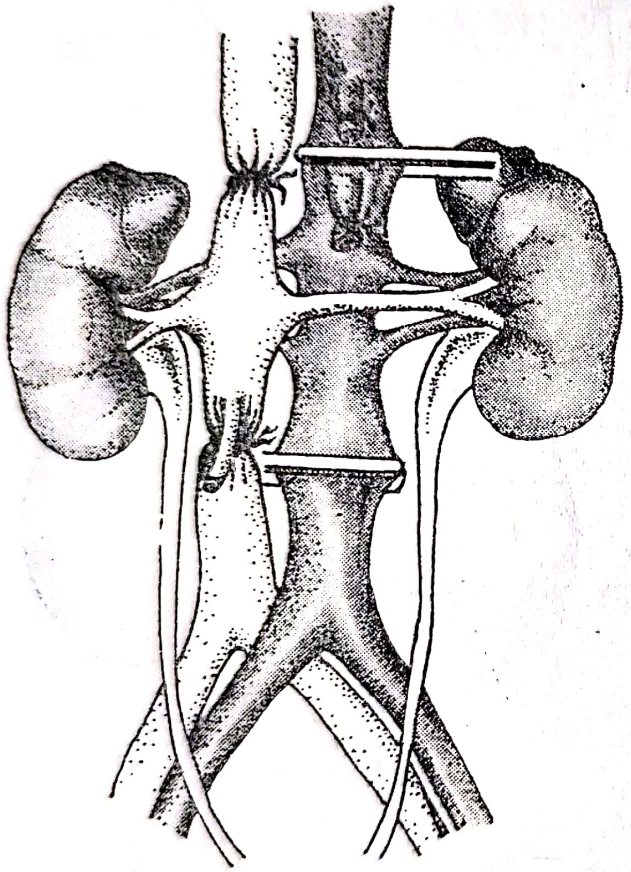


Fig. 18 — Blocul aorto-cavo-birenal cu limitele la care se practică secționarea vaselor mari.

8. Urmează recoltarea în bloc a ambilor rinichi, constînd în următoarele manevre: aorta și vena cavă sînt secționate la nivelul clampării distale. Prin decolare blîndă se mobilizează anterior blocul vasculo-renal, descoperindu-se planul posterior al vaselor mari. Se secționează între ligaturi sau clips-uri venele și arterele lombare (fig. 18).

Apoi se secționează ambele vase mari la nivelul clampării craniale, astfel că blocul vasculo-renal poate fi mobilizat, extras din abdomen și imediat cufundat într-un recipient de sticlă conținînd lichidul rece de prezervare, totul în condiții de sterilitate maximă (fig. 19).

9. Se prelevează 100 ml sînge pe heparină, un fragment de splină și cîțiva ganglioni limfatici (cel puțin 6

Fig. 19 — Modalitate tehnicăde disecție a planului posterior al vaselor mari abdominale.

— Barry) pentru a se repeta testele de histocompatibilitate, după care se închide abdomenul.

Se inspectează cu atenție vascularizația rinichilor, cunoscînd că pot exista numeroase anomalii vasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, aproximativ 13% din rinichi vor avea 2 artere hilare, 2% vor prezenta 3 artere în hil, iar atunci cînd există o arteră polară inferioară separată pe dreapta, ea încrucișează fața anterioară a venei cave. Există — de asemenea — numeroase anomalii venoase (venă renală circumaortică, vene lombare drenînd în vena renală, comunicante între vena renală și sistemul paravertebral, care trebuie recunoscute și rezolvate, pentru a nu fi surprinși de hemoragii din vena renală după revascularizație.

Dacă rinichii vor fi transplantați în puține ore după recoltare, se va proceda la separarea lor prin deschiderea longitudinală posterioară a aortei, recunoașterea celor două orificii ostiale ale arterelor renale și apoi se secționează peretele aortic anterior.

Ambele artere renale vor fi detașate cu *patch*-ul aortic, care, după caz, poate include și orificiile arterelor renale suplimentare, în cadrul vascularizației multiple. Arterele polare distincte, secționate accidental, vor fi reimplantate în trunchiul arterei renale principale, recurgînd — după caz — la tehnici de microchirurgie vasculară, după cum se poate recurge și la alte reconstrucții arteriale, astfel ca rinichiul recoltat să nu fie abandonat din cauza anomaliilor vasculare.

Vena renală stîngă se secționează razant cu vena cavă, iar vena renală dreaptă va rămîne atașată la vena cavă, pentru a permite prelungirea ei prin utilizarea unui cilindru venos cav (fig. 20).

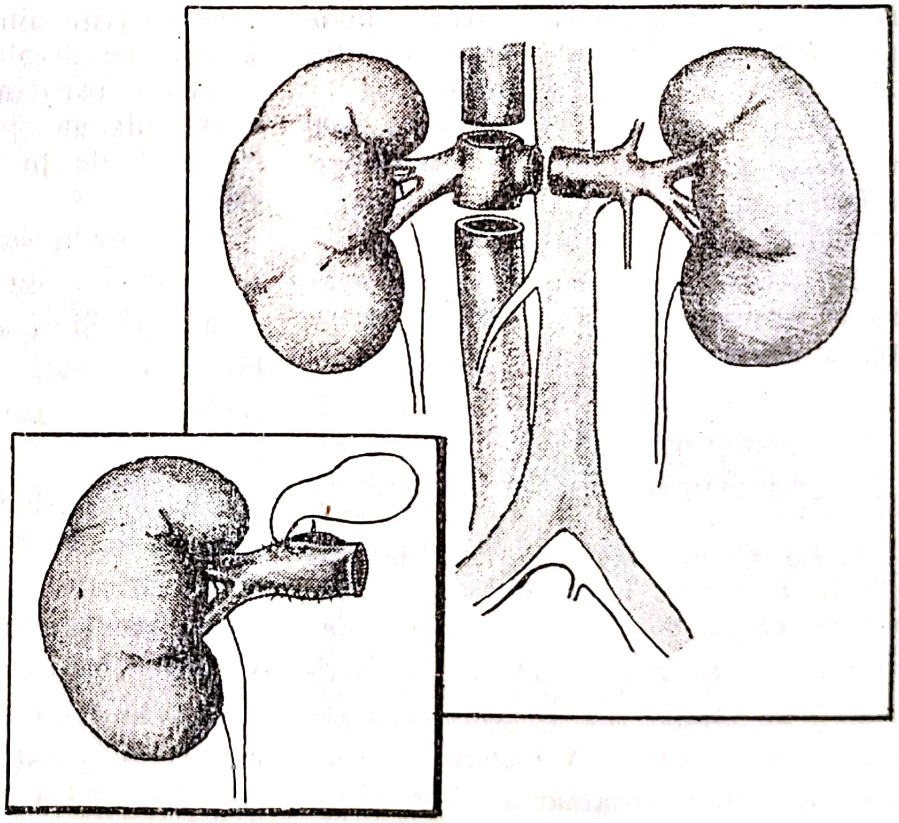


Fig. 20 — Artificiu tehnic utilizat pentru alungirea venei renale a rinichiului drept, prin tubularea segmentului corespunzător din vena cavă.

Alungirea acestei vene se mai poate obține și prin tubularea unui lambou longitudinal croit din peretele adiacent al venei cave.

Scanned with OKEN Scanner

Legislația din unele țări nu permite recoltarea rinichilor (și a altor organe !) decît după ce cordul a încetat să bată. În acest caz, ischemia caldă nu trebuie să depășească 60 de minute, astfel că se va proceda rapid la scoaterea rinichilor și irigarea lor imediată cu soluție rece, canulînd artera renală și lăsînd lichidul de spălare să cadă din flaconul suspendat la aproximativ 150 cm deasupra planului renal.

Din moment ce efluentul venos este clar, grefa renală poate fi revascularizată sau va fi păstrată în condițiile care vor fi expuse în continuare.

Dacă rinichii vor fi transplantați după mai mult de 24 de ore sau trebuie expediați la distanțe mai mari, ceea ce presupune prelungirea la multe ore (24,48 sau chiar 72 de ore) a ischemiei reci, blocul vasculo-renal poate rămîne și nedisociat, continuîndu-se prezervarea rinichilor după una din metodele mai jos menționate.

Pentru situațiile în care rinichii urmează să fie expediați în localități diferite, ei vor fi separați din blocul vascular și prezervați individual.

10. Acum se poate începe pregătirea propriu-zisă a grefelor pentru transplantare.

Modalități practice de conservare renală

1. **Cu gheață sterilă.** Rinichiul răcit *in situ* este imediat introdus într-un recipient steril cu capac, conținînd o soluție electrolitică fără sulfat de magneziu, de asemenea răcită (aceeași care s-a folosit la irigarea lui pentru eliminarea sîngelui intraparenchimatos și răcire). Acest recipient este introdus în al doilea recipient cu capac, conținînd aproximativ 500 ml soluție rece, totul fiind pus apoi într-un sac de plastic steril, care va fi închis cu benzi adezive, după expulzarea aerului. Sacul este introdus în alt sac de plastic mai mare, care conține gheață sfărîmată dispusă într-un strat de aproximativ 4 cm grosime în jurul primului sac. Tot acest ansamblu este împachetat într-o cutie de carton gros, căptușită cu Styrofoam și introdus în cutia specială pentru transport al grefei.

În locul recipientelor cu capac se pot folosi saci plastici speciali (sacul Aldon).

În cutie se adaugă un alt săculeț plastic umplut cu lichidul Amies de transport și țesuturile pentru histocompatibilitate (splină, ganglioni), sîngele heparinizat pentru retestarea histocompatibilității, eventual foaia de observație rezumativă a donatorului, în care să se menționeze cum a decurs moartea trunchiului cerebral, eventual schema cu detalii anatomice a grefei și copia asentimentului donării. Se poate adăuga și proba bacteriologică recoltată de pe grefa renală pentru cultură.

Transportul acestui colet, pe care se lipește o etichetă mare, vizibil marcată „Rinichi uman pentru transplant", fără alte detalii, se va face cu cel mai rapid mijloc către destinație (J. M. Barry).

Soluția de spălare a rinichiului trebuie să fie la 0°C. În 3—5 minute de răcire *in situ* prin irigare aortică, se obține temperatura renală de aproximativ 10°C.

Rinichiul nu trebuie pus direct în cuburi de gheață, deoarece temperatura ar scădea în jur de —20°C, cu producerea de leziuni ireversibile.

Soluțiile utilizate sînt :

a. Cele mai frecvente soluții electrolitice pentru spălarea și conservarea grefei renale sînt soluția Collins 2,

Scanned with OKEN Scanner

soluția denumită Euro-Collins, Euro-Collins cu Manitol și soluția Sacks.

În tabelul reprodus după Marshall (4), concentrațiile sînt următoarele :

	C_2	Euro-Colins	Euro-Collins Manitol	Sacks
Sodium (mmol l^{-1})	9	10	10	14
Potasiu (mmol l^{-1})	108	108	108	125
Magneziu (mmol l^{-1})	30	—	—	8
Bicarbonat (mmol l^{-1})	9	10	10	20
Clor (mmol l^{-1})	14	15	15	15
Fosfat (mmol l^{-1})	47	60	60	60
Sulfat (mmol l^{-1})	30	—	—	—
Glucoză (mmol l^{-1})	126	180	—	—
Manitol	—	—	180	200
Osmolaritate (mmol Kg^{-1})	320	340	340	430
pH (0°C)	7,0	7,3	7,2	7,0

Magneziul lipsește din unele formule, deoarece are tendința să formeze cristale pe suprafața rinichiului, iar glucoza a fost înlocuită cu Manitol deoarece mărește acidoza prin stimularea glicolizei anaerobe și întîrzie reluarea funcției grefei după revascularizare, mai ales dacă aceasta prezenta leziuni provocate de ischemia caldă.

b. Soluția citrată hipertonică și izotonică (propusă de Ross, citat de 4) are avantajul de a favoriza impermeabilitatea membranelor, previne pierderea potasiului celular, are acțiune chelatoare asupra calciului și permite reluarea funcției renale după revascularizare în condiții optime.

Compoziția este următoarea (reprodusă după Marshall) :

	Citrat hipertonic	Citrat isotonic
Sodiu (mmol l^{-1})	78	78
Potasiu (mmol l^{-1})	84	84
Magneziu (mmol l^{-1})	40	40
Clor (mmol l^{-1})	1	1
Citrat (mmol l^{-1})	54	54
Sulfat (mmol l^{-1})	40	40
Glucoză (mmol l^{-1})	—	—
Manitol (mmol l^{-1})	200	200
Osmolaritate (mmol/Kg^{-1})	400	400
pH (0°C)	7,1	7,1

c. Glucoza a fost înlocuită cu Manitol, pentru evitarea acidozei tisulare (vezi soluțiile Euro-Collins M și Sacks) sau cu sucroză tamponată cu fosfat (Andrews și Bates, citați 4), care are capacitate bună de a impermeabiliza membranele. Această soluție are formulă mai simplă, dar efectele favorabile sînt consecința — ca de altfel la toate celelalte soluții — hipotermiei, tamponării acidozei și impermeabilizării.

Sodiu (mmol l^{-1})	126
Fosfat (mmol l^{-1})	82
Sucroză (mmol l^{-1})	100
Osmolaritate (mmol/Kg^{-1})	300
pH (0°C)	7,1

d. Soluția Universității Wisconsin. Este mult mai complexă și conține în plus elemente energizante (adenosină), hormoni, stabilizatori de membrană (insulină, steroizi) și un coloid sintetic pentru osmolaritate (hidroxietil de amidon, HES), dar nu a furnizat grefelor renale nici protecție mai bună, nici prelungirea perioadei de conservare. Poate fi însă utilizată cu succes pentru irigarea grefelor hepatice și pancreatice.

Formula acestei soluții este următoarea :

Sodiu (mmol l^{-1})	20
Potasiu (mmol l^{-1})	120
Magneziu (mmol l^{-1})	5
Sulfat (mmol l^{-1})	5
	100

Scanned with OKEN Scanner

Fosfat (mmol l^{-1})	25
	30
Adenosină (mmol l^{-1})	5
Glutation (mmol l^{-1})	3
Allopurinol (mmol l^{-1})	1
Insulină (U/l^{-1})	100
Dexametasone (mg l^{-1})	8
Bactrim (ml/l^{-1})	0,5
HES	50
Osmolaritate ($mmol/Kg^{-1}$)	320
pH	7,4

Soluțiilor mai sus descrise pentru conservarea renală statică se poate adăuga oxigen prin barbotare și persuflare în artera renală, sau — preferabil — prin vena renală, deși rezultatele experimentale și clinice nu recomandă generalizarea metodei.

2. Conservarea prin perfuzie continuă. A fost utilizată experimental încă din 1938 (Carrell și Lindbergh, citați de 4) și aplicată clinic de Belzer, în 1967, cu crioprecipitat de plasmă oxigenată și răcită la 8°C, după ce s-a demonstrat că sîngele integral are mari dezavantaje (agregare eritocitară și plachetară, rezistentă la scurgere etc.)

Se folosește o pompă atraumatică, prevăzută cu oxigenator și dispozitiv de răcire, care realizează perfuzarea continuă a soluției.

Fluxul pulsatil nu are avantaje speciale pentru conservare și, în plus, produce leziuni endoteliale vasculare.

Au fost utilizate și alte preparate de plasmă, pentru perfuzia continuă, ca fracțiunea proteică plasmatică, fracțiunea plasmatică pe gel de siliciu sau cu adaos de albumină, gelatină, gumă arabică, amidon, dextran, dar, în cele din urmă, opțiunea a fost în favoarea unei soluții hidrolectrolitice asemănătoare lichidului extracelular, cu adaus de magneziu și albumină (reprodusă după Marshall):

Soluția de mai sus conține substanțe impermeabilizante a membranelor (gluconat, citrat), osmotic-active (albumina), poate fi oxigenată și, prin favorizarea eliminării metaboliților toxici, permite conservarea bună a grefei renale pînă la 3 zile, dar devine total ineficientă peste 5 zile (4).

Rezumînd cele expuse relativ la posibilitățile de prezervarea grefei renale, rezultă următoarele:

a. Ischemia caldă trebuie redusă cît mai mult posibil;

	Soluții pe bază de albumină			
	Belzer	**Citrat**	**Sucroză**	**Amidon**
Sodiu (mmol l^{-1})	140	78	77	140
Potasiu (mmol l^{-1})	25	84	—	25
Magneziu (mmol l^{-1})	5	40	—	5
Bicarbonat (mmol l^{-1})	—	—	—	—
Clor (mmol l^{-1})	40	1	38	—
Citrat (mmol l^{-1})	—	54	—	—
Gluconat (mmol l^{-1})	85	—	—	85
Fosfat (mmol l^{-1})	25	—	25	25
Sulfat (mmol l^{-1})	—	40	—	—
Glucoză (mmol l^{-1})	10	10	10	10
Manitol (mmol l^{-1})	—	54	—	—
Sucroză (mmol l^{-1})	—	—	100	—
Albumină (gl^{-1})	37,5	50	50	—
Amidon (gl^{-1})	—	—	—	40—50
Glutation (mmol l^{-1})	3	—	—	3
Osmolaritate ($mmol/Kg^{-1}$)	305	300	300	350
pH (0°C)	7,5	7,1	7,1	7,1

Scanned with OKEN Scanner

b. Donatorul în stare de moarte a trunchiului cerebral trebuie pregătit prin menținerea circulației (hidratare, dopamină), a diurezei (Manitol, furosemidă) și a echilibrului energetic (administrare de ATP-$MgCl_2$);

c. Irigația pentru inducerea ischemiei reci va fi începută *in situ*;

d. Irigația rece și prezervarea la gheață sînt suficiente pentru perioadă scurtă de prezervare a grefei renale. Pentru perioade mai lungi se preferă conservarea statică cu lichide speciale reci. Soluția Collins este cea mai larg utilizată, dar preferințele actuale par să se îndrepte spre soluția mai stabilă cu citrat, iar glucoza să fie înlocuită cu Manitol;

e. Irigația pulsatilă nu are avantaje notabile asupra celei statice;

f. În perioada conservării, grefa acumulează radicali toxici (superoxizi, apă oxigenată, radicali hidroxili, hipoxantină etc.), care vor determina leziuni celulare suplimentare cînd se reperfuzează grefa. La agravarea acestora contribuie și leziunile endoteliale cu agregare eritrocitară în vasele mici, creșterea concentrației de renină, care antrenează dificultăți în reirigarea rinichiului (așa — numitul fenomen „*no reflow*"), acumularea intracelulară de calciu etc.

Aceste fenomene vor fi prevenite prin blocanți ai canalelor calciului (Verapamil, diltiazem), captopril.

g. Adăugarea în soluția de perfuzie a unor droguri (ciclosporină) contribuie la recuperarea funcțională mai rapidă a grefei renale după revascularizare. Altă posibilitate de a spori șansele de funcționare a grefei după conservare constă în tratamentul imunosupresor administrat donatorului-cadavru. Cu 4—8 ore înainte de nefrectomie se administrează i.v. cîte 3—6 g de metil-prednisolon și ciclofosfamidă, concomitent cu susținerea activității cardiace și a diurezei. Aceste droguri ar reduce cantitatea de celule dendritice interstițiale și leucocite din grefă, întîrziind eventuala reacție de rejecție la recipient.

h. Pînă în prezent nu există o metodă sigură de apreciere a viabilității grefei renale conservate. S-au făcut determinări în efluentul perfuzatului renal, care — prin dozarea unor metaboliți — ar oglindi activitatea parenchimului renal (lactat, glucoză, xantină, hipoxantină), dar rezultatele au fost discordante și neinformative. Nici dozarea unor enzime (Aspartatserinetransaminaza, lactico-dehidrogenaza etc.) nu a adus date utilizabile în practică, iar biopsia renală a fost respinsă ca fiind agresivă și inexactă. În viitor se întrevede posibilitatea ca, pentru cazurile unde conservarea este necesară cîteva zile, hipotermia să fie înlocuită cu o scurtă perioadă de normotermie, în care să se facă rapid teste funcționale mai complexe.

i. Soluțiile actuale de prezervare renală pot fi ameliorate prin completarea cu anticorpi monoclonali.

g. Concentrația crescută a aglutininelor la rece este un factor de prognostic sever, care anunță coagularea intravasculară și necroza tubulară acută a rinichiului transplantat.

Scanned with OKEN Scanner

6.

Problemele dializei pre- și posttransplant

A. POPESCU

Metodele actuale de tratament ale insuficienței renale cronice terminale, indiferent de cauzele care au determinat-o, rămîn în continuare sistemele de epurare extrarenală și transplantarea renală, fiecare cu indicațiile, limitele și complicațiile ei, oferind pacientului șansa de supraviețuire în condiții diferite. Din acest motiv ele nu sînt competitive ci mai degrabă ele se asociază în funcție de situația și evoluția fiecărui pacient.

Pînă acum 20—30 de ani bolnavii cu insuficiență renală cronică nu aveau alternativă. Viața lor era primejduită de evoluția mai mult sau mai puțin rapidă a sindromului uremic. În marea majoritate tineri cu insuficiență renală cronică prin diverse cauze nu aveau în față decît teama morții și totala imposibilitate a medicului de a le oferi o șansă. Prelungirea longevității a dus la apariția unor categorii noi de bolnavi cu I.R.C. prin pielonefrită cronică și scleroză renală, diabet, hipertensiune arterială etc. care se adaugă celor tineri și anual numărul lor este în creștere. Țările care au o evidență statistică constată că acest număr este în general 1 la 10 000 (Statele Unite) în timp ce în Franța se estimează minimum 60 de pacienți pentru 1 milion de locuitori. Incidența I.R.C. în stadiul terminal variază de la o țară la alta fiind influențată de patologia și morbiditatea populației și, evident, în strînsă legătură cu gradul dezvoltării economice și nivelul de educație medicală al populației. În general, numărul cazurilor noi este oarecum stabil, dar numărul pacienților tratați va fi în creștere, ținînd cont de ritmul și rata supraviețuirii, prin dezvoltarea centrelor de dializă și mai ales a modernizării și perfecționării echipamentului de dializă. La sfîrșitul anului 1989, în Europa, erau în viață în dializă 151 931 de pacienți și 42 357 transplantați cu grefă funcțională (tabelul IV) (Brunner și colab. — raportul EDTA 1990). Datele se referă numai la pacienții în viață la sfîrșitul anului 1989, prin cele două procedee de terapie a I.R.C. Numărul pacienților dializați și transplantați este mult mai mare. Diferențele sînt datorate faptului că unii din pacienții aflați la un moment dat în dializă, în urma unor evenimente decedează, iar din totalul celor transplantați alții nu mai au grefa funcțională.

Terapia I.R.C. prin metodele de epurare extrarenală, hemodializa, dializa peritoneală ca și transplantarea renală, se dezvoltă continuu. Numărul pacienților care beneficiază de transplantarea renală continuă să crească prin creșterea numărului de donatori cadavru (aproximativ 100 000 din care 10 546 numai în cursul anului 1989). Fără îndoială că transplantarea renală reprezintă pentru bolnavul în dializă îmbunătățirea calitativă a vieții, o inserție socială deosebită și în

Scanned with OKEN Scanner

același timp este considerată mult mai economică. Transplantarea renală însă nu este sigură pentru toți pacienții, nu este tehnic posibilă pentru unii și nu întotdeauna are rezultate.

În această situație este normal ca fiecărui pacient să i se ofere tratamentul cel mai bun pe baza unei alegeri libere și clare. Evident această alegere este în același timp o problemă socială și o problemă de politică sanitară în care intervin o mulțime de elemente. În afara indicațiilor medicale, a situației socio-profesionale, a stării psihice, un rol important în ultimii ani (chiar pentru țările dezvoltate) îl constituie punctul de vedere economic. Prețul de cost al fiecărei modalități de tratament este variabil și uneori poate înclina balanța în favoarea unei anumite proceduri.

Oricum, dializa rămîne din punct de vedere istoric prima metodă eficientă de tratament al I.R.C. Locul ei în tratamentul I.R.C. este bine stabilit, avînd un rol important atît în perioada de pregătire cît și în perioada posttransplant, fie la pacienții care dezvoltă o necroză tubulară acută (mai frecvent la cei cu rinichi de cadavru), fie la cei la care tratamentul imunosupresiv nu reușește să prevină sau să trateze crizele de rejet.

Aspectele tehnice, abord vascular, echipament tehnic, metode de dializă, sînt deja în momentul actual bine precizate și fiecare centru de dializă și transplant renal are un colectiv care este familiarizat cu problemele acestei terapii.

Existența a numeroase tipuri de aparate, membrane, ca și dezvoltarea tehnicilor moderne de hemodiafiltrare, hemofiltrare și dializa cu bicarbonat, reprezintă opțiuni în funcție de dotare și indicații medicale. Din acest motiv nu este în intenția noastră de a le discuta. În acest capitol ne vom referi numai la cîteva probleme legate de rolul dializei în transplantarea renală, în perioada pre- și posttransplant.

I. Dializa în perioada pretransplant

Dializa în perioada pretransplant nu constituie numai o formă de tratament care asigură supraviețuirea bolnavilor, ci ea va crea condițiile necesare care să permită o transplantare sigură și eficientă, o pregătire continuă din punct de vedere medical, imunologic, social și psihologic pentru fiecare pacient aflat pe lista de așteptare. În aceste condiții se crează un timp suficient pentru procurarea de organe și realizarea unui matching optim între primitor și donator.

Integrarea dializei și transplantării trebuie să asigure condițiile cele mai bune pentru tratamentul bolnavilor cu I.R.C. prin colaborarea între echipele de dializă și centrele de transplantare renală, ambele contribuind la dezvoltarea și extinderea transplantării renale.

1. **Alegerea momentului dializei.** La pacienții cu I.R.C. în stadiul terminal nu există nici o dificultate în indicarea preluării bolnavului, în programul de dializă. Controversele apar la cei asimptomatici, la pacienții cu stare generală bună, la cei care, prin regim alimentar, pot încă menține o stare aparentă de sănătate, dar care sînt deja cunoscuți ca viitori candidați ai terapiei de substituire a funcției renale.

Pentru a preveni însă instalarea tulburărilor induse de retenția azotată și a crește șansele de supraviețuire, marea majoritate a autorilor

Scanned with OKEN Scanner

(Delano, Bonomini, Morris, Chapman şi Allen etc.) sînt de acord că dializa timpurie este metoda cea mai sigură. Bonomini a prezentat pe un număr mare de pacienţi o supravieţuire bună la peste 85% din cazuri, la mulţi ani de la începerea dializei în condiţiile preluării pacientului cu I.R.C. în stadiul timpuriu. Cei mai mulţi consideră *clearance*-ul la creatinină 5 ml/min^{-1} şi scăderea filtratului glomerular 10 ml/min^{-1}, ca elemente esenţiale în alegerea momentului dializei. Preluarea pacientului cu I.R.C. în dializă înaintea apariţiei tulburărilor majore ale uremiei, HTA, pericardita uremică, tulburări neurologice periferice, este considerată mai puţin periculoasă faţă de eventualele complicaţii sau dezavantaje asociate dializei. În acest scop, urmărirea bolnavilor cu I.R.C. permite aprecierea momentului formării abordului vascular, fistula arterio-venoasă, pentru a avea timpul necesar dezvoltării şi a permite utilizarea ei la momentul oportun. Pentru pacienţii la care se alege ca forme de tratament dializa peritoneală (DP) inserarea cateterului în cavitatea peritoneală se va face în momentul preluării bolnavului în programul de dializă.

Preluarea pacienţilor într-un program de dializă reprezintă un mare impact care necesită un contact strîns cu personalul medical care va constitui echipa de dializă (medici, asistente, dieteciană, psiholog). Este necesar ca acest contact să fie pregătit cu competenţă şi înţelegere pentru ca şocul determinat de alternativa care i se oferă să fie diminuat prin perspectiva de supravieţuire. O perioadă de şcolarizare este necesară în centrul de dializă şi indispensabilă, mai ales atunci cînd există tendinţa ca pacientul sau familia să preia o formă de tratament la domiciliu.

2. **Alegerea metodei de dializă.** În stadiul actual al dezvoltării tehnicilor de dializă, sînt bine codificate indicaţiile şi contraindicaţiile lor. În afara indicaţiilor strict medicale, alegerea metodei de dializă : hemodializă sau dializă peritoneală, poate fi din motive sociale şi/sau familiare, preferate de bolnavul însuşi.

Dar, chiar în ţările dezvoltate, alegerea metodei de tratament a I.R.C. reprezintă deja o problemă. Din motive financiare, multe ţări încurajează dezvoltarea dializei peritoneale continue ambulatorie (DPCA) şi hemodializei (HD) la domiciliu care, se pare, sînt mai puţin costisitoare (20%) faţă de HD în centre specializate. Din acest punct de vedere, Anglia reprezintă un bun indicator : 17% sînt în DPCA, 33% HD la domiciliu şi 50% în centre speciali zate. Datele diferă însă după posibilităţile şi considerentele medicale, dar este clar că alternativa terapiei I.R.C. trebuie privită prin analizarea împreună a aspectelor medicale, sociale şi economice. În tabelul IV sînt prezentate de către W. Fassbinder şi colab. numărul total al pacienţilor în viaţă la 31 dec. 1989, sub diferite forme de tratament, în unele ţări din Europa.

TABELUL IV

NUMĂRUL TOTAL DE PACIENŢI IN VIAŢĂ CU DIFERITE FORME DE TRATAMENT IN 31 DECEMBRIE 1989

Ţara	Spital/ centru HD	Domiciliu HD	IPD	CPD	Cu grefă funcţ.	Total	Pe milion pop.
1	2	3	4	5	6	7	8
Algeria	1 250	1	0	37	51	1 339	56
Austria	1 732	18	0	94	1 287	3 131	414
Belgia	2 651	75	4	155	706	3 591	364
Bulgaria	1 441	0	0	6	55	1 502	167

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV (continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8
Cypru	137	0	0	0	109	246	359
Cehoslovacia	1 676	84	11	7	613	2 391	153
Danemarca	640	34	22	279	857	1 832	357
Egipt	967	0	203	0	461	1 631	32
R. F. Germania	21 346	1 153	127	1 053	7 092	31 512	516
Finlanda	310	0	5	211	1 017	1 543	312
Franța	12 716	1 352	136	1 050	5 168	20 422	366
R. D. Germană	2 294	0	3	4	896	3 197	192
Grecia	1 929	0	2	271	275	2 477	247
Ungaria	740	0	101	13	268	1 122	106
Islanda	12	1	0	7	28	48	193
Irlanda	217	2	0	104	581	904	253
Israel	1 040	24	59	385	222	1 730	389
Italia	14 483	645	101	1 529	2 445	19 203	334
Liban	22	0	0	0	1	23	9
Libia	518	0	3	0	84	605	142
Luxemburg	107	6	0	1	44	158	426
Maroc	452	4	1	0	7	464	19
Olanda	2 145	103	12	599	3 142	6 001	407
Norvegia	194	1	7	35	1 143	1 380	328
Polonia	1 948	0	73	18	1 144	3 183	84
Portugalia	2 878	1	0	49	732	3 660	360
Spania	8 848	223	39	794	3 512	13 416	344
Suedia	1 193	5	17	350	2 150	3 715	445
Elveția	1 253	102	5	288	1 485	3 133	479
Tunisia	549	0	10	30	170	759	97
Turcia	1 542	0	170	34	1 093	2 839	53
Anglia	1 735	825	40	2 032	4 817	9 451	165
Yugoslavia	4 420	58	120	188	802	5 588	237
Total	93 329	4 670	1 271	9 563	42 357	151 931	237

Rezultatele diferitelor metode cu privire la supraviețuire sînt greu de comparat deoarece fiecare pacient își are tabloul său clinic, diagnosticul I.R.C. și consecințele asupra organismului. Cu toate acestea astăzi este cunoscut că există o creștere a supraviețuirii în favoarea metodelor la domiciliu, iar în ultimii ani dializa cu bicarbonat în afara îmbunătățirii calității dializei are și un impact favorabil în ceea ce privește supraviețuirea. Acest lucru a determinat o creștere progresivă a hemodializei cu bicarbonat în ultimii ani (fig. 21).

Dializa cu bicarbonat continuă să crească rapid și este folosită la peste 50% din pacienți în peste 10 țări din Europa, iar unele centre o folosesc chiar 100% în dializa pe termen lung în I.R.C. (CHUV — Laussane 1990).

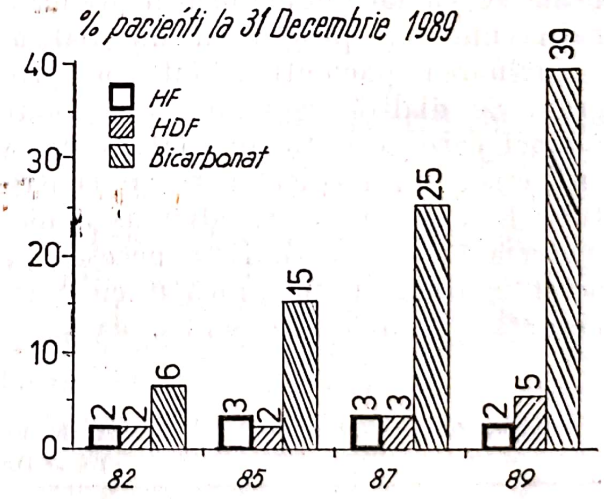


Fig. 21 — Proporția de pacienți tratați prin hemofiltrare, hemodiafiltrare și dializă cu bicarbonat (1982—1989).

3. **Durata și numărul ședințelor de HD.** Acest parametru al HD programate se stabilește în funcție de starea clinică a pacientului cu I.R.C., creș-

Scanned with OKEN Scanner

terea în greutate, rata catabolismului și fenomenele secundare uremiei. În general, pentru HD, ritmul de 3 ședințe a 4—5 ore săptămînal sînt considerate de marea majoritate a centrelor de HD suficiente pentru a menține o stare de sănătate mulțumitoare. Pe un număr de 85 000 de HD, Fassbinder găsește că 88% din pacienți sînt tratați prin 3 ședințe săptămînal, 1% 4 ședințe, 10 % 2 ședințe și 1% o ședință. Proporția pacienților variază după diferite centre și țări (tabelul V).

În centrul nostru de dializă cronică, la bolnavii în pregătire pentru T.R., am efectuat 3 141 ședințe de HD la un număr de 74 de pacienți. Deoarece starea clinică a marii majorități a fost destul de alterată, cei mai mulți prezentau HTA, leziuni pericardice și tulburări motorii periferice, durata ședințelor de HD a fost mai mare, la 80% peste 5 ore, iar uneori au fost necesare ședințe mai scurte, dar la interval mai mic (20%).

TABELUL V

NUMĂRUL DE ȘEDINȚE DE DIALIZĂ PE SAPTĂMÎNA LA PACIENȚI ÎN VIAȚĂ CU HD/HF LA 31 DECEMBRIE 1988

Țara	% pacienți/număr de ședințe			
	1	2	3	4
Algeria	1	26	73	—
Austria	1	11	88	1
Belgia	1	5	94	1
Bulgaria	1	15	84	1
Cypru	4	31	66	—
Cehoslovacia	3	45	51	1
Danemarca	1	24	73	1
Egipt	1	82	16	—
R. F. Germania	1	3	95	2
Finlanda	1	13	86	1
Franța	1	10	90	1
R. D. Germană	1	7	92	1
Grecia	1	7	93	1
Ungaria	1	19	79	1
Islanda	—	25	67	8
Irlanda	—	5	95	—
Israel	1	9	89	1
Italia	1	3	94	3
Liban	—	10	90	—
Libia	1	43	56	1
Luxemburg	1	9	87	2
Maroc	—	24	76	1
Olanda	1	58	41	1
Norvegia	2	33	64	1
Polonia	1	12	88	1
Portugalia	—	3	93	4
Spania	1	2	97	1
Suedia	1	19	79	1
Elveția	3	29	68	—
Tunisia	1	13	87	—
Turcia	9	43	48	1
Anglia	1	32	67	1
Yugoslavia	1	14	85	1

4. **Eficiența ședințelor de HD.** Este apreciată prin rezultatele biochimice și prin efectele asupra stării generale (greutate, TA etc.), ele sînt în funcție de *clearance*-ul hemodializorului și de timpul de desfășurare al dializei.

Clearance-ul hemodializorului depinde de tipul de membrană, suprafața totală a dializorului, de fluxul sanguin și al dializantului. În timpul unei ședințe de HD, obținerea reducerii cu 50—60% a creatininei serice și ureei este necesară. Dacă aceasta nu se obține, se consideră că :

1. suprafața dializorului nu este suficientă ; pentru cei cu masă musculară mare este nevoie de un dializor cu suprafață de 2,5 m^2 în comparație cu 1,3 m^2 pentru cei cu greutate mai mică ;

2. fluxul sanguin nu este adecvat. La pacienții fără tulburări cardiace și cu acces vascular bun, fluxul sanguin de 250—300 ml/min trebuie asigurat ;

3. numărul de ore al ședinței de HD nu este suficient ;

4. timpul de recirculare nu este eficient. Procentul de recirculare este calculat după formula :

$$\frac{P-V}{P-A} \times 100 = 20\% \text{ valoarea recirculării.}$$

P = ureea în periferie ;
A = ureea pe linia arterială ;
V = ureea pe linia venoasă.
Probele trebuie luate simultan.

Creșterea frecvenței de recirculație peste 20% are ca efect scăderea performanței HD, mai ales în ceea ce privește *clearance*-ul moleculelor mici și medii.

5. **Probleme medicale ale bolnavului în dializă cronică.** De cînd în

Scanned with OKEN Scanner

1960 a fost introdus tratamentul prin dializă, viața a sute de mii de oameni a fost prelungită. Aceasta însă a însemnat în același timp evidențierea unei patologii care este specifică bolnavilor în dializă cronică determinată de alterarea funcției renale.

• Anemia este cel mai mare și cel mai comun simptom al evoluției bolnavilor cu I.R.C. și în dializă. La instalarea ei participă mai mulți factori: scăderea viabilității hematiilor, pierderile de sînge în timpul dializei (recoltări de analize, distrugere în circuite, rămînerea în dializor), dar mai ales, scăderea producerii eritropoetinei. Instalarea anemiei contribuie la alterarea stării generale, la diminuarea capacității funcționale a organismului, la tulburări cardiace și respiratorii. Pentru corectare sau mai exact ameliorare, necesită numeroase transfuzii de masă eritrocitară care nu reușesc decît parțial compensarea anemiei, în schimb prezintă riscul infectării cu viruși ai hepatitei B și/sau cu viruși SIDA (HIV) sau CMV. Un alt efect negativ al transfuziilor de sînge este apariția și dezvoltarea anticorpilor citotoxici. Acest fapt a fost semnalat mai frecvent la tinerii sub 20 de ani, la care creșterea titrului anticorpilor peste 50% a fost considerată ca o consecință a transfuziilor (Müller — Wiefel 1987).

Producerea pe scară largă a eritropoetinei umane recombinate (rhEPO) pe baza unor mecanisme genetice a revoluționat terapia anemiei în I.R.C. Astăzi este posibil ca pacientul cu I.R.C. în dializă, să prezinte, grație acestui nou tratament, valorile normale ale Ht, Hb și hematiilor, schimbînd în mod deosebit calitatea vieții pacientului în dializă îndelungată. Dependența de transfuzii este complet suprimată, iar apariția policitemiilor nu este rară. Avantajele terapiei cu eritropoetină a bolnavului în dializă cronică sînt în felul acesta transferate și bolnavilor care sînt candidați pentru transplantarea renală.

• Hipertensiunea arterială este cea mai obișnuită complicație a I.R.C. La 70% este determinată de retenția de Na și apă și poate fi controlată prin ultrafiltrare. Deseori ea persistă și după începerea ședințelor de dializă datorită unei creșteri a activității reninei plasmatice. Tratamentele cu medicamente antagoniste angiotensinei de tip Minoxidil, Captopril și hemofiltrarea pot controla hipertensiunea. Efectuarea nefrectomiei bilaterale este uneori necesară pentru suprimarea sursei de renină plasmatică responsabilă de creșterea tensiunii arteriale.

• Tulburările cardiace (pericardită, insuficiența cardiacă congestivă, tulburări de ritm, endocardite) sînt frecvent semnalate la bolnavii în dializă cronică, mai ales odată cu creșterea pacienților peste 50 de ani, la care incidența afecțiunilor cardiace este mai frecventă. Practic, în țările dezvoltate, vîrsta nu constituie o contraindicație a dializei, există frecvent pacienți peste 80 de ani, în program permanent de dializă. Reducerea intervalului între ședințele de dializă și creșterea ultrafiltrării, digitalizarea și folosirea tratamentelor cu antiaritmice sînt măsuri care se impun pentru rezolvarea tulburărilor produse de uremie și încărcarea cu apă și săruri.

• Neuropatia periferică (polineuropatia uremică) ale cărei cauze sînt încă neexplicate, este astăzi mai rar întîlnită la bolnavii care încep dializa timpuriu. Atribuită în general moleculelor medii, hormonului paratiroidian, diabetului, amiloidozei, lupusului eritematos sistemic și deficienței în vitamine, a constituit și în unele țări încă, din păcate, reprezintă una din consecințele evoluției I.R.C.

• Osteodistrofia renală este o complicație a uremiei care începe să devină mai frecventă cu cît hemodializa

Scanned with OKEN Scanner

prelungeşte viaţa pacienţilor cu I.R.C. Metodele de dializă pot agrava boala contribuind la balanţa negativă a calciului. Astăzi, urmărind nivelul calciului şi fosforului plasmatic şi o terapie cu vit. D, calciu şi fosfor, se poate trata şi controla această tulburare.

Am trecut în revistă cîteva aspecte mai importante ale bolnavului uremic în program de dializă, bolnav care constituie viitorul candidat pentru transplantarea renală. Aceasta cu scopul de a accentua rolul important pe care dializa îl are în toată perioada de aşteptare în vederea transplantării renale. Toate acestea se referă la bolnavii numeroşi care aşteaptă ani de zile găsirea unui donator care să le ofere şansa de a fi transplantaţi.

În ultimă instanţă, dar nu cu mai mică importanţă, dializa are un rol important în perioada imediat premergătoare efectuării grefei renale. Efectuarea unei dialize premergătoare operaţiei de transplantare este necesară pentru a oferi condiţiile cele mai bune în vederea desfăşurării actului operator, anestezic şi a prevenirii numeroaselor complicaţii posibile în funcţionarea imediată a grefei renale. În acest scop, se efectuează o şedinţă de dializă care are rolul de a elimina surplusul de volum, a echilibra electrolitic şi acido-bazic pacientul.

Dacă situaţia este mai simplă în cazul operaţiei planificate, donatorul fiind rudă cu primitorul, în cazul donatorului cadavru lucrurile sînt uneori mai precipitate. În primul caz dializa se efectuează în ziua care precede actul operator, în felul acesta se evită acţiunea heparinei reziduale, deshidratarea mare şi unele deficienţe electrolitice (hipopotasemia). În cel de al doilea caz este de cele mai deseori necesară efectuarea şedinţei de dializă înaintea actului operator, aceasta deoarece urgenţa recoltării şi a grefării este socotită în ore. Această ultimă şedinţă de dializă trebuie efectuată cu mare acurateţe şi competenţă pentru a trimite în sala de operaţie un pacient cu un status hemodinamic corespunzător, bine echilibrat hidroelectrolitic şi acido-bazic şi bineînţeles eliminarea urmelor heparinei prin folosirea tehnicilor de heparinizarea regională şi anularea efectelor prin sulfat de protamină.

Cu aceste ultime şedinţe, pacientul şi echipa de dializă consideră şi speră că rolul şi necesitatea acestei forme de tratament sînt încheiate, transplantarea renală oferind şansa de preluare a funcţiilor de epurare prin funcţionalitatea în bune condiţii a organului grefat.

II. Dializa după transplantare

În cazul grefelor cu rinichi primit de la donatorul viu (LD) înrudit cu primitorul, funcţia rinichiului grefat este în marea majoritate considerată ca fiind sigură. Problema capătă altă valoare în condiţiile donatorului cadavru la care precizarea funcţionării este incertă, uneori chiar în condiţiile unei compatibilităţi acceptabile. Posibilitatea apariţiei necrozei tubulare acute (NTA) prin prelungirea timpului de ischemie sau starea anterioară a donatorului înaintea prelevării rinichiului, constituie în majoritatea centrelor cauza nefuncţionării imediate la peste 30% din cazuri (Abouna 1987). Oliguria sau anuria consecutivă NTA a fost semnalată pentru 2—3 săptămîni şi uneori chiar 6 săptămîni (Chapman şi Allen 1988).

Iniţial, nefuncţionarea nu poate fi considerată sinonimă cu NTA pentru

Scanned with OKEN Scanner

că existența unor fenomene imunologice ca și relația cu ischemia din timpul recoltării pot explica unele cazuri de nefuncționalitate a organului grefat (Rocher 1987). Diagnosticul diferențial între rejecția accelerată și NTA se efectuează prin biopsie.

În cazurile de NTA se va relua dializa. Intervalul între operația de transplantare și prima dializă este determinat în general de eficiența dializei preoperatorii. Dacă nu există semne clinice de hipervolemie sau hipertensiune, dializa va fi efectuată după 48 de ore.

Tehnică și complicații. Dializa după transplantare va folosi același abord vascular: fistula arterio-venoasă în cazul HD și cateterul peritoneal în cazul DP. Dacă fistula arterio-venoasă este trombozată se încearcă dezobstrucția. Uneori este nevoie de inserarea unui cateter în subclavie pentru HD temporară.

Heparinizarea în timpul hemodializei sau hemofiltrării este absolut necesară dar prezintă riscul hemoragiilor. *Low-dose* de heparină este metoda cel mai des utilizată — 400 u *in bolus*, urmată de 600 u pe oră (Gotch și Keen, Lindsay 1983).

Cele mai frecvente complicații sînt instabilitatea cardio-vasculară și respiratorie care pot determina episoade de hipotensiune ce ar putea afecta în continuare grefa renală.

Hemodializa cu bicarbonat reduce acest risc (Diamond și Henrich 1987). Hemofiltrarea oferă deseori o alternativă a terapiei acestei categorii de pacienți.

Problema principală o constituie administrarea medicamentelor imunosupresoare care este afectată de insuficiența renală și dializă. Calcularea *clearance*-ului diferitelor droguri folosite în transplantarea renală este imposibilă atunci cînd funcțiile grefei renale sînt slabe sau pacientul este dependent de dializă. Prima problemă în situațiile de nefuncționare a grefei este efectul drogurilor asupra rinichiului. Lista medicamentelor care sînt nefrotoxice este lungă și ele sînt cunoscute (aminoglicozide, amphotericine B etc.). A doua problemă este administrarea corectă a medicamentelor și dozelor în funcție de extracția lor prin dializă. Metil-prednisolonul intravenos trebuie administrat după hemodializă deoarece timpul de înjumătățire este redus. Prednisolonul administrat oral nu suferă modificări deosebite din cauza hemodializei. Azathioprinul va fi administrat întotdeauna după hemodiliază. În privința Cyclosporinei este prudentă reducerea dozelor deoarece efectul toxic al medicamentului asupra rinichiului nefuncțional poate fi crescut. Din aceste motive tratamentul imunosupresiv al rejecției acute este greu de condus în condițiile în care rinichiul nefuncțional necesită de urgență procedurile de dializă.

Insuficiența renală pe rinichiul grefat produsă prin rejecția cronică va fi tratată în aceleași condiții ca și I.R.C. anterioară transplantării.

Din nou pacientul va fi trecut în programul de dializă și automat pe lista de așteptare în vederea unui nou transplant renal.

În felul acesta se impune concluzia că dializa reprezintă elementul esențial în terapia insuficienței renale cronice. Fiecare pacient cu I.R.C. terminală începe cu dializă pentru a putea beneficia de transplantarea renală și, uneori, din nefericire, revine în această formă de tratament. Această perspectivă este însă în ultimii ani din ce în ce mai redusă grație noilor tratamente imunosupresoare (Ciclosporină) care au ameliorat în mod substanțial prognosticul transplantării renale.

Scanned with OKEN Scanner

6.

Probleme chirurgicale ale transplantării renale. Tehnică operatorie. Evoluție postoperatorie. Complicații chirurgicale precoce și tardive

E. PROCA

În capitolul privind selectarea recipientului pentru transplantarea renală am expus și pregătirea acestuia pentru grefarea propriu-zisă, astfel ca pe masa de operație să ajungă un uremic cronic capabil să suporte — cu riscuri minime — o intervenție chirurgicală majoră, care necesită hemostază extrem de minuțioasă, măsuri drastice de prevenire a contaminării septice intraoperatorii, timp de execuție uneori îndelungat și care să asigure grefei renale condiții optime de funcționare imediată, respectiv revascularizație cu debit normal și drenajul corect al urinei.

Am subliniat, de asemenea, că hidratarea preoperatorie corespunzătoare a recipientului constituie o condiție esențială pentru asigurarea diurezei postoperatorii, astfel că va fi asigurată prin perfuzii i.v. cu soluții electrolitice și glucozate. Le nevoie se vor administra 20 g Manitol și 120 mg furosemidă i.v., iar pentru cazurile în care există dubiu asupra umplerii patului vascular, se va măsura presiunea venoasă centrală.

În cadrul pregătirii preoperatorii, recipientul va primi antagoniști ai calciului și detoxifianți ai radicalilor toxici dezvoltați în parenchimul renal supus hipotermiei, conform schemei terapeutice expuse în același capitol.

Pregătirea pentru anestezie, preanestezia, anestezia propriu-zisă și supravegherea postanestezică în sala de reanimare vor fi expuse de către specialist în secțiunea care-i este consacrată.

Din punctul de vedere chirurgical, pregătirea recipientului începe cu cîteva zile înaintea datei operației, prin măsuri de igienă corporală zilnică, cu insistență asupra abdomenului, perineului și organelor genitale. Suprafața abdomenului va fi spălată zilnic cu apă caldă și săpun, tamponată pentru uscare, dezinfectată și protejată prin pansament steril mare. Șanțurile genito-femurale, glandul, șanțul balanic, respectiv zona vulvo-perineală vor fi minuțios curățate mecanic cu ser fiziologic cald și dezinfectate cu Septozol, Detol, Noxiflex sau prin pulverizare. Pentru recipienții care sînt transplantați în condiții de relativă urgență pe care le creează utilizarea rinichiului de cadavru, pregătirea va fi efectuată în orele care preced grefarea propriu-zisă, dar cu aceeași minuțiozitate (am zice chiar cu oarecare pedanterie față de operațiile obișnuite) și fără nici o concesie. Zona operatorie va fi rasă în dimineața zilei operației, dezinfectată și pansată steril. Pe masa de operație, un membru junior al echipei chirurgicale îndepărtează acest pansament, spală din nou fața anterioară a abdomenului, o dez-

Scanned with OKEN Scanner

infectează și, în condiții de asepsie perfectă, inseră cateterul uretro-vezical autostatic, umplînd vezica urinară cu aproximativ 250 ml ser fiziologic la care s-a adăugat un antibiotic (80 mg Gentamicină). Cateterul va fi conectat, tot steril, la o pungă pentru colectare urinară, cu capacitatea de minimum 2 litri și prevăzut cu dispozitiv pentru monitorizarea minutată a debitului urinar.

Echipa operatorie se compune din chirurgul operator ajutat de doi asistenți calificați, o soră instrumentară și două surori circulante. Operatorul propriu-zis poate fi specialistul urolog, cu competență solidă în chirurgia generală și vasculară ; specialistul de chirurgie generală, versat în operații renale și bun cunoscător al procedeelor de derivație urinară ; chirurgul vascular, de asemenea familiarizat cu implantările uretero-vezicale. Dacă inițial echipa operatorie era formată din acești trei specialiști, fiecare executînd timpii chirurgicali specifici calificării lui, actualmente experiența clinică a dovedit că fiecare dintre ei poate fi capabil să execute integral operația de transplantare, cu condiția să fi fost pregătit aproximativ doi ani în acest scop.

Se folosește instrumentarul pentru operații abdominale mari, completat cu foarfeci vasculare, ace atraumatice și material de sutură vasculară, clipsuri, pensele vasculare speciale menționate la tehnica de recoltare a rinichiului de la donatorul viu, pense *bull-dog*, valve vezicale (eventual depărtător vezical autostatic), lasouri suple etc.

Grefa renală va fi plasată de preferință în fosa iliacă dreaptă, ori de cîte ori ea este accesibilă din punct de vedere chirurgical (leziuni și cicatrici operatorii preexistente, transplant prealabil o pot face inutilizabilă). În aceste cazuri poate fi utilizată fosa iliacă stîngă, fără ca poziția mai profundă a venei iliace laterale sau vecinătatea colonului sigmoid să constituie elemente anatomice de dificultate. Problemele ridicate de grefarea la copil a unui rinichi provenind de la adult vor fi discutate în altă parte a acestei monografii. Plasarea grefei în fosa lombară, cu revascularizarea ei prin vasele renale ale receptorului, pregătite în acest scop prin nefrectomie nu mai are astăzi partizani, deși sînt chirurgi care preferă această poziție, dar utilizează pentru revascularizarea grefei vasele pancreatice (Gil Vernet).

Tehnica operatorie

Deschiderea peretelui abdominal se face de obicei prin incizie ilio-inghinală, care începe mediocranial de spina iliacă anterosuperioară, se îndreaptă în jos și înăuntru relativ paralel cu arcada inghinală, de care o despart aproximativ 3 cm și se încurbează medial spre hipogastru, depășind marginea laterală a mușchiului drept de aceeași parte, cranial de simfiza pubiană (fig. 22).

La nevoie incizia poate fi prelungită cranial pînă la rebordul costal, pentru a avea mai mult spațiu retroperitoneal la dispoziție, în vederea plasării unei grefe renale mai mari sau a disecției pediculului vascular iliac primitiv. Se secționează fascia și partea musculară inferioară a mușchiului oblic lateral pe toată întinderea inciziei cutanate. În unghiul medial al plăgii este necesară dezinserția tendonului pubian al mușchiului drept homolateral doar în cazurile în care abordul vezicii urinare pentru anastomoza ureterală este insuficient. În continuare se secționează cu bisturiul sau electrocauterul mușchii oblicul medial și transversal abdominal pe aceeași întindere, cu punerea în evidență a fasciei transversalis și a spațiului decolabil extraperitoneal.

Scanned with OKEN Scanner

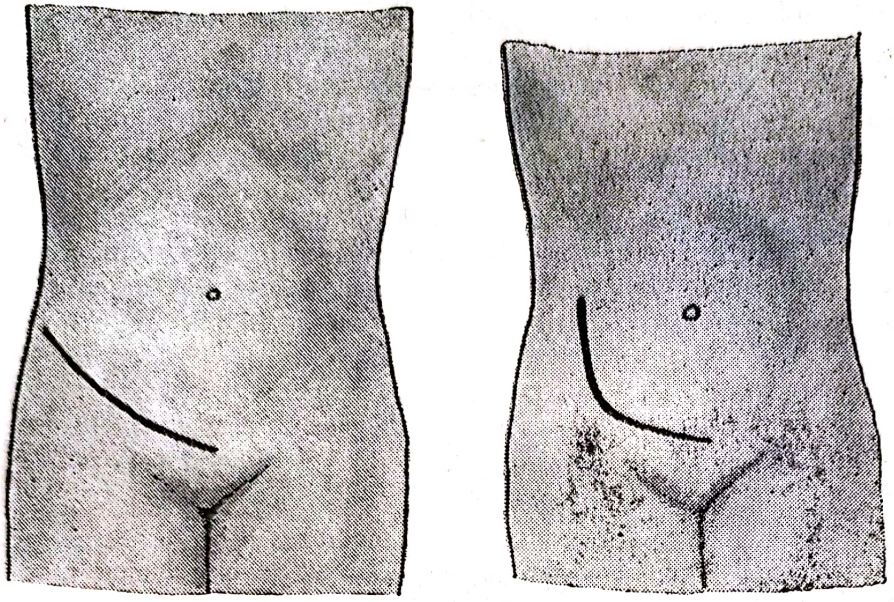


Fig. 22 — Inciziile abdominale folosite pentru abordul fosei iliace pentru transplantarea renală.

Vasele epigastrice inferioare sînt secționate între ligaturi. După caz, funiculul spermatic poate fi secționat în același fel sau eliberat și tras medial. Unii chirurgi preferă secționarea de rutină a lui, pentru a preveni compresiunea ureterului. În continuare este secționată fascia transversalis și, cu tamponul montat, se decolează sacul peritoneal în sens cranial și medial, cu descoperirea mușchilor iliac și psoas, a mănunchiului vascular iliac extern pe toată lungimea lui și a părții distale a vaselor iliace primitive.

Prin decolare blîndă se creează în fosa iliacă dreaptă spațiul retroperitoneal în care va fi plasată grefa renală.

Timpul vascular. Tehnica de revasculare a grefei renale devenită clasică constă în anastomozarea termino-terminală între artera renală a grefei și artera hipogastrică a receptorului și termino-laterală între vena renală și vena iliacă externă.

Se începe cu descoperirea arterei hipogastrice la originea ei. Se îndepărtează ureterul medial (în cazul în care nu a fost excizat împreună cu rinichiul drept, la cei cu nefrectomie prealabilă) și prin disecție cu foarfeca Mezenbaum se îndepărtează grăsimea și țesutul conjunctiv periarterial, disecînd în sens distal. Toate colateralele, de obicei una sau două, sînt secționate între ligaturi, de asemenea, cele două trunchiuri terminale, anterior și posterior. Se disecă și mobilizează întregul traiect al arterei iliace externe și cea mai mare parte din artera iliacă comună, cu minuțiozitate mai ales la nivelul emergenței arterei hipogastrice, astfel ca axul iliac să poată fi rotat în afară atunci cînd se face anastomoza arterială (pentru a preveni angularea în unghi obstructiv a arterei hipogastrice). Se plasează o pensă buldog, la origine, pe această arteră și, dacă grefa are o singură arteră, se secționează artera hipogastrică proximal de bifurcația terminală. Prin declamparea pensei buldog se va verifica intensitatea jetului sanghin arterial hipogastric, apoi se reclampează și se irigă artera cu ser fiziologic heparinat, cu ajutorul unei seringi la care se adaptează o canulă plastică specială (nu ac, pentru a nu leza endartera).

Cînd grefa renală are mai multe artere, se pot diseca și păstra cele două trunchiuri terminale ale arterei hipogastrice, în eventualitatea anastomozării lor separate cu diviziunile ar-

Scanned with OKEN Scanner

terei renale. Uneori este necesară dilatarea bontului arterial cu dilatatorul metalic, manevră care impune gesturi blînde, pentru a nu decola endartera.

Pregătirea venei iliace externe constă în eliberarea, prin disecție, de la ligamentul inghinal pînă la nivelul venei iliace comune, prin secționarea între ligaturi a colateralelor posterioare, dintre care un ram extrapelvic este mai important. Disecția poate fi extinsă și asupra venei iliace comune, ceea ce va permite mobilizarea și deplasarea anterioară a venei iliace externe, manevră foarte utilă cînd vena renală a grefei este scurtă. Toate vasele limfatice perivasculare vor fi individualizate și secționate între ligaturi, pentru a preveni limfocelul pelvian (electrocoagularea nu este suficientă, deoarece vasul limfatic se poate repermeabiliza).

Revascularizarea propriu-zisă a grefei comportă următorii timpi operatori:

• Grefa renală pregătită în modul expus anterior este plasată în spațiul retroperitoneal corespunzător fosei iliace interne, acoperită cu o compresă, care va fi umezită, din timp în timp, cu ser fiziologic rece sau cu soluția utilizată pentru hipotermia renală. Dacă timpul necesar anastomozei se prelungește, grefa poate fi acoperită cu bureți îmbibați cu aceeași soluție sau cu gheață moale, pentru a preveni încălzirea ei.

• În toate cazurile noastre am început cu *anastomoza venoasă*, așa cum recomandă Starzl, Simmon, Hamburger, citați de H. M. Lee (1). Alți chirurgi preferă efectuarea în primul timp a anastomozei arteriale (Murray, Hume, Harrison — citați Lee) care se execută mai ușor și permite alegerea mai bună a locului implantării venoase.

▷ Vena iliacă externă este clampată proximal de ligamentul inghinal și la nivelul confluenței cu vena iliacă comună. Se poate recurge și la clampare laterală cu pensa Satinski, pentru a nu întrerupe complet fluxul venos.

▷ În funcție de sediul viitoarei anastomoze arteriale se alege locul anastomozei venoase. Pe fața anterolaterală a venei iliace, la locul ales, se detașează o rondelă ovoidă de perete venos, cu lungimea aproximativ egală cu diametrul venei renale a grefei. Se expulzează complet sîngele din segmentul venos izolat între cele două clampe prin irigare cu ser fiziologic heparinat și se pun fire de așteptare la extremitățile inciziei și pe cele două margini laterale, respectiv la orele 12, 3, 6 și 9.

Toate aceste fire, prevăzute cu ace atraumatice la ambele capete, sînt mătase 5—0 (sau Prolen 5.0).

▷ Vena renală este atrasă spre deschiderea practicată în vena iliacă. Suturarea lor începe la ora 12, cu peretele anterior, prin fir continuu, pînă la ora 6, unde este oprit și înnodat la firul de așteptare.

▷ Acum rinichiul va fi basculat medial, pentru expunerea planului posterolateral al anastomozei, care va fi efectuată în aceeași manieră pînă la ora 12, unde se face ultimul nod.

Dacă chirurgul vrea să evite mobilizarea grefei, poate executa anastomoza începînd cu efectuarea stratului posterior, din interiorul ei, începînd tot de la ora 12, trecînd peste firul de tracțiune de la ora 9, pînă la unghiul distal al deschiderii venoase. Apoi continuă cu planul anterior, procedînd ca mai sus.

▷ Pentru testarea etanșeității anastomozei veno-venoase, se clampează vena renală a grefei spre hil și se restabilește fluxul sanguin către axul iliac, ridicînd întîi clampa cranială de pe vena iliacă externă și apoi clampa distală.

▷ Efectuată cu grijă, sutura este de regulă etanșă, dar la nevoie poate fi adăugat un punct suplimentar de sutură.

Scanned with OKEN Scanner

Sporadic, s-a recurs şi la anastomoza termino-terminală între vena renală şi vena iliacă externă secţionată (Murray şi Harrison, citat de Lee), modalitate impusă de vena renală foarte scurtă.

S-a afirmat că secţionarea venei iliace externe nu antrenează edemul membrului inferior respectiv decît la pacienţii cu sechele trombotice.

Dacă grefa renală are două vene, una dintre ele poate fi legată fără consecinţe deosebite, datorită numeroaselor anastomoze intrarenale.

Anastomoza arterială se execută termino-terminal între bontul secţionat al arterei higastrice şi artera renală.

Se utilizează tot mătase 5—0 pe ac atraumatic sau monofilament prolen 6—0.

Cînd orificiul arterei hipogastrice are diametrul mai mic decît cel al arterei renale, va fi dilatat pentru egalizare. Capetele arteriale sînt aduse în contact prin două fire eversante (fire de plăpumar) înserate la ora 12 şi 6. După înnodarea acestora, se efectuează sutura planului medial al anastomozei, prin fir continuu de la ora 12 la ora 6, se întrerupe aici, apoi se continuă pînă la completarea planului lateral al anastomozei, terminat la ora 12.

Etanşeitatea anastomozei arteriale se testează aşa cum am descris la anastomoza venoasă. Suturile vasculare perfect etanşe de la început sînt de cea mai mare importanţă, deoarece reclamparea vaselor după ce grefa a fost irigată duce la dezastre prin trombozare intrarenală.

Variantele anatomice ale arterei renale, ca şi anumite condiţii locale ale axului iliac al receptorului impun uneori alte tipuri de revascularizaţie arterială.

Astfel, artera renală a grefei poate fi implantată terminolateral în artera iliacă externă, varietate de anastomoză pe care mulţi chirurgi o execută preferenţial sau chiar în artera iliacă comună la receptorii cu talie mică sau la copii, cărora se grefează un rinichi mare (fig. 23).

Alte posibilităţi de revascularizare arterială sînt :

— Două artere renale recoltate cu *patch* aortic implantat în artera iliacă externă, comună sau chiar aortă ;

— Două artere renale care se anastomozează între ele pentru a se crea un orificiu unic, care va fi implantat în artera hipogastrică termino-terminal sau în artera iliacă termino-lateral ;

— Artera renală şi artera polară, care se implantează separat în artera hipogastrică termino-terminal, respectiv în artera iliacă externă sau comună termino-lateral pentru vasul polar (fig. 24).

Variante rare de anastomoză arterială citează folosirea arterei epigastrice inferioare a recipientului pentru anastomozarea cu artere polare inferioare ale grefei sau utilizarea unui grefon de venă safenă interpus între cele două artere de anastomozat.

Efectuînd revascularizarea grefei renale, chirurgul nu trebuie să piardă din vedere unele detalii tehnice care pot avea influenţă asupra evoluţiei postoperatorii şi anume :

— heparinizare în caz de clampare totală a axului iliac ;

— arterele polare superioare mici ale grefei renale pot fi sacrificate fără risc funcţional semnificativ postoperator ;

— artera polară inferioară a rinichiului trebuie conservată şi anastomozată la o sursă arterială a receptorului în toate cazurile, deoarece ea furnizează de cele mai multe ori ramura pielică din care derivă artera ureterală superioară, atît de necesară nutriţiei peretelui ureteral, de care va depinde evoluţia anastomozei prin care se face derivaţia urinei.

Scanned with OKEN Scanner

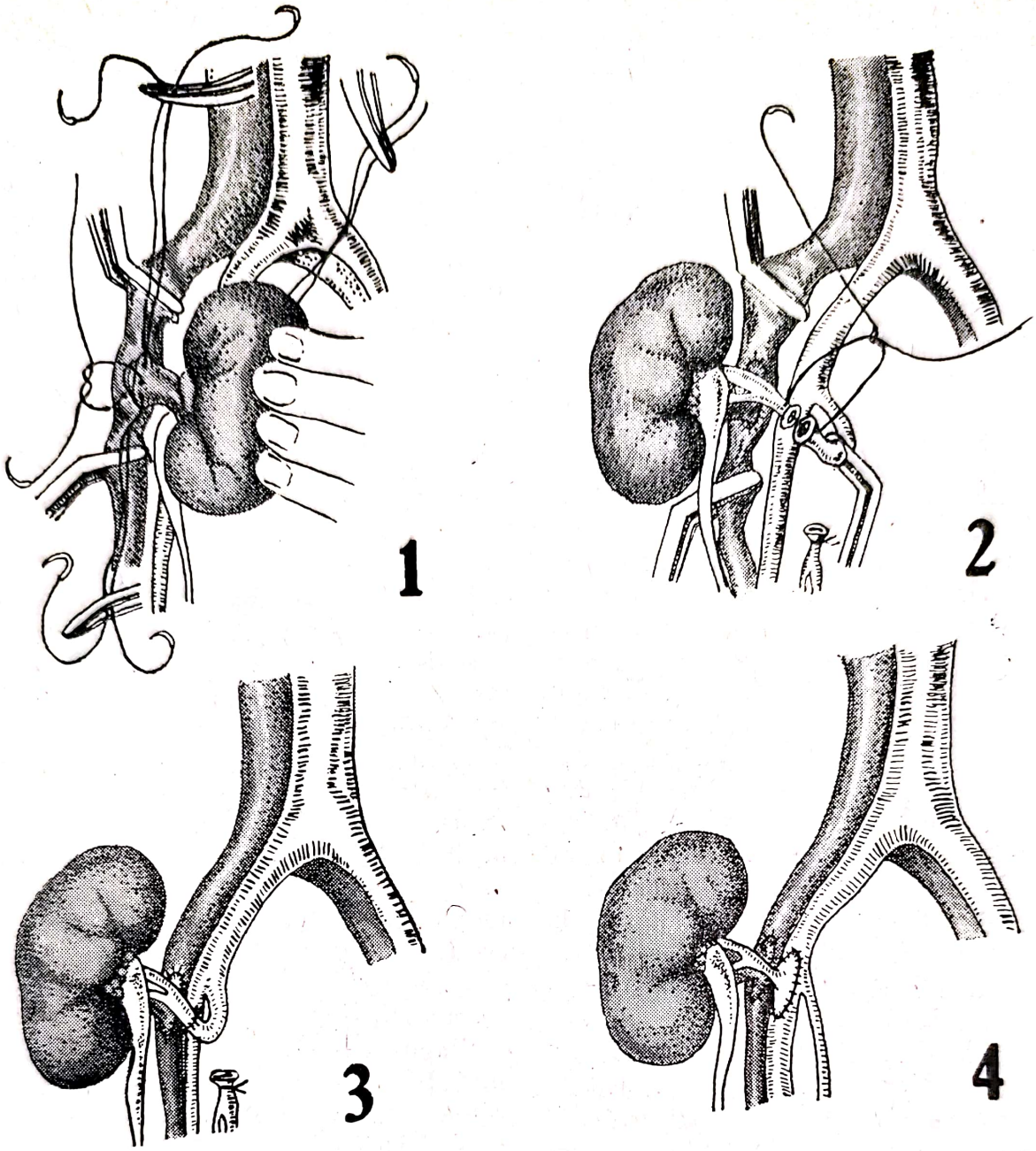


Fig. 23 — Principalii timpi operatori ai transplantării renale prin tehnica devenită clasică: *1.* Efectuarea planului posterior al anastomozei venoase în varianta termino-laterală. *2.* Afrontarea bontului arterei hipogastrice la artera renală în varianta termino-terminală. *3.* Anastomoza vasculară terminală. *4.* Anastomoză termino-laterală între ambele vase renale, prevăzute cu *patch* și vasele iliace.

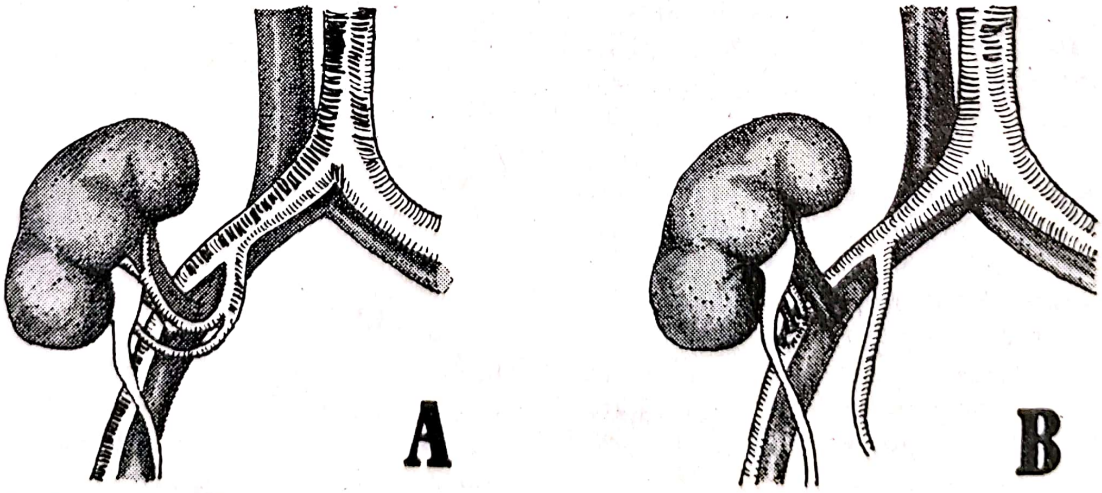


Fig. 24 — Transplantarea renală în care grefa are două artere cu calibru important, care au fost anastomozate termino-terminal cu cele două trunchiuri terminale ale arterei hipogastrice (A) sau termino-lateral, cu *patch*, pe artera iliacă externă.

Scanned with OKEN Scanner

După completarea anastomozei arteriale, urmează restabilirea fluxului sanguin în grefă. Anestezistul administrează recipientului, pentru stimularea diurezei, furosemidă și Manitol concomitent cu doza de 1 000 mg Solumedrol, după care chirurgul declampează la început vena renală, apoi artera. Dacă anastomozele au fost corect efectuate, rinichiul grefat se recolorează instantaneu, devine turgescent, pulsul arterei renale este amplu, bine bătut, iar prin bontul ureteral, după o așteptare cu durată variabilă, de obicei 1—3 minute, se observă ejaculațiile de urină limpede.

Timpul de latență între reirigarea grefei și apariția diurezei depinde de calitatea funcțională a rinichiului, fiind foarte mic în cazul donatorului viu cu grad bun de compatibilitate, respectiv prelungit proporțional cu durata în timp a conservării renale.

După ce chirurgul s-a asigurat că diureza este susținută și peristaltica ureterală normală, se procedează la restabilirea tranzitului urinar.

Reconstituirea tractului urinar. Se poate realiza prin mai multe procedee : *a)* reimplantarea ureterului grefei renale în vezica urinară a receptorului ; *b)* anastomozarea bazinetului grefei la ureterul recipientului ; *c)* anastomozarea uretero-ureterală ; *d)* pielo-vezicostomia ; e) pielo-pielostomia.

a. *Reimplantarea uretero-vezicală* (ureterocistoneostomia) este procedeul cel mai frecvent utilizat și care furnizează constant rezultate bune, deși nu lipsesc unele complicații. Pe lîngă faptul că reconstituie anatomic segmentul uretero-vezical încercînd să reproducă aspectul normal, acest procedeu are avantajul că nu impune nefrectomia homolaterală, așa cum ar cere procedeele care utilizează bazinetul receptorului, nici nu recurge la ureterul gazdei, care poate fi patologic (stenoza, reflux vezico-ureteral, infecție).

Tehnica chirurgicală a acestui procedeu este actualmente bine pusă la punct și numeroasele variante de execuție permit aplicarea lui la aproape toate cazurile.

Între dezavantajele de reținut sînt necrozele extremității ureterale, datorită ischemiei conductului, care favorizează dezvoltarea fistulelor urinare și stenozele. Alte complicații se dezvoltă drept consecință a deschiderii vezicale, ceea ce obligă la menținerea timp de mai multe zile a sondei uretro-vezicale, cu infecție consecutivă sau agravarea celei preexistente.

Indiferent de procedeul efectuat, principiile rămîn aceleași : ureter cu vascularizația păstrată, anastomozat fără tensiune, anastomoză nestenozantă și nerefluantă.

În măsura posibilităților, se vor prefera procedeele extravezicale, în care se evită cistotomia largă, deci care necesită drenaj redus cu sondă uretro-vezicală, sînt mai ușor de executat, nu au nevoie de ureter lung (ceea ce crește șansele de vascularizație bună) și previn refluxul vezico-ureteral foarte eficace.

Singura limitare constă în imposibilitatea executării corecte dacă peretele vezical este foarte subțire sau cicatricial.

Dintre acestea, menționăm tehnicile propuse de Rednick, Wasnick (2), Van Caugh, Ohl etc., toate foarte asemănătoare, cu diferențe neesențiale între ele :

1. Vezica urinară este destinsă prin cateterul inserat preoperator cu 250 ml ser fiziologic la care s-a adăugat neomicină și se clampează cateterul vezical, pentru a menține distenia ;

2. Se expune peretele vezical anterior, spre dom, prin decolare cu tamponul montat umed ;

3. Se practică o incizie lungă de aproximativ 4—5 cm, verticală, prin toată grosimea detrusorului, menajînd mucoasa vezicală, care trebuie să ră-

Scanned with OKEN Scanner

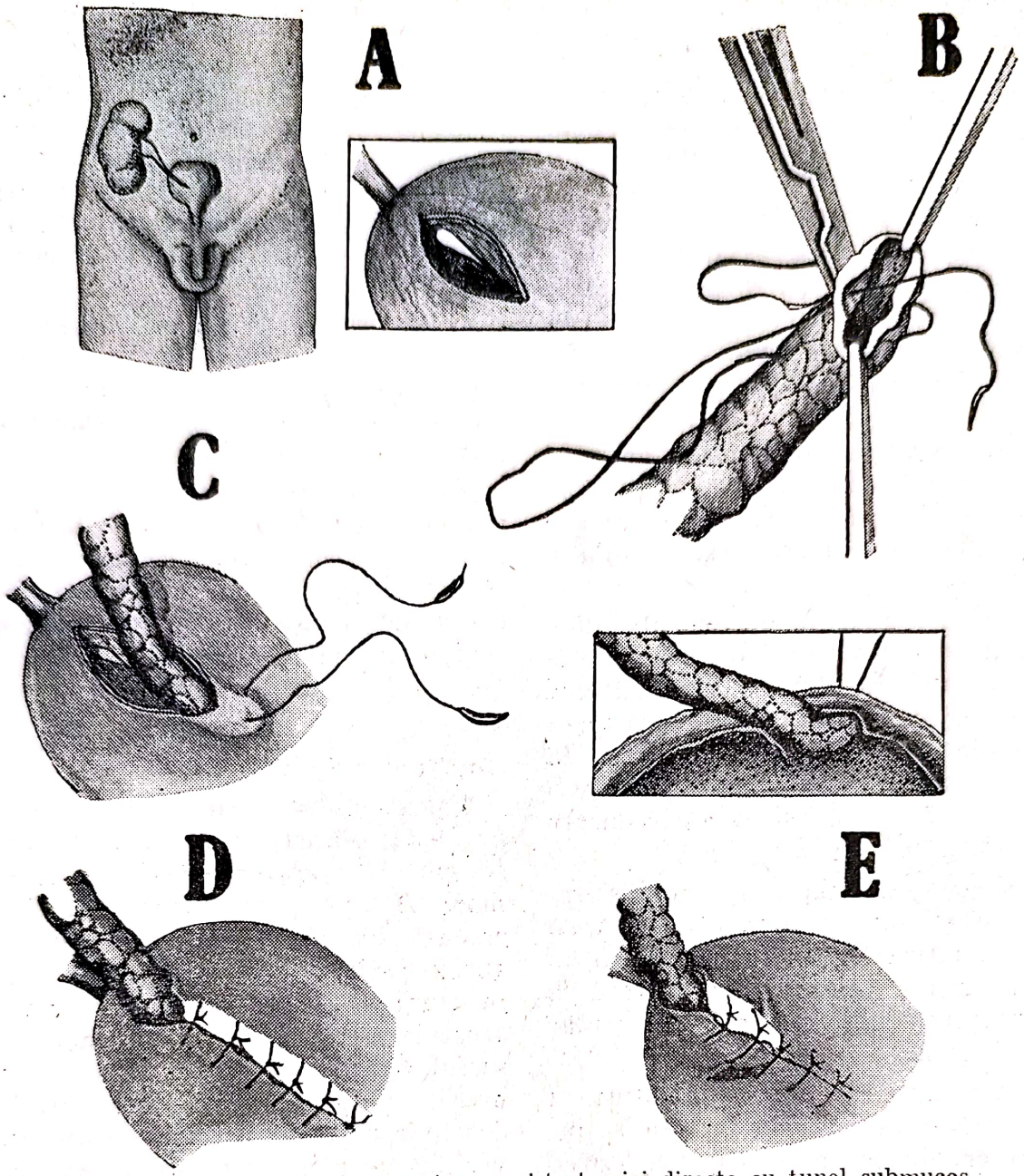


Fig. 25 — Timpii operatori ai ureteroneocistostomiei directe cu tunel submucos.

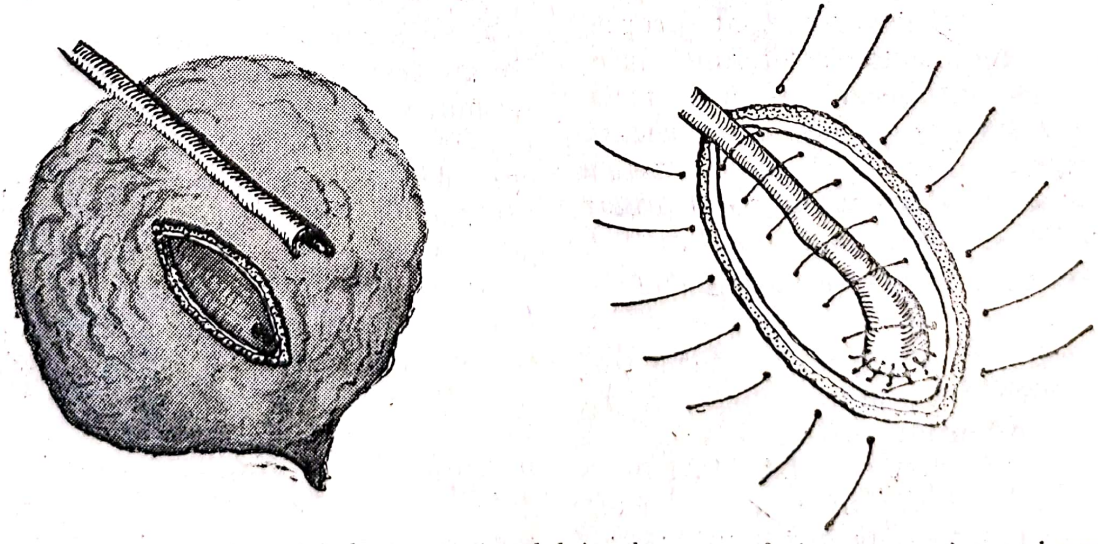


Fig. 26 — Detaliu privind crearea tunelului submucos, efectuarea anastomozei ureterale la breșa submucoasă vezicală și îngroparea ureterului în tunelul muscular.

Scanned with OKEN Scanner

mînă intactă ; dealtfel, ea poate fi ușor reperată, deoarece bombează prin deschiderea musculară practicată sub influența distensiei vezicale ;

4. Extremitatea ureterului este spatulată la ora 6 pe o distanță de 7—8 mm. La ora 12, opus spatulării, ureterul este ancorat cu un fir de Vicryl 3.0 (sau catgut cromat, Dexone etc.) armat la fiecare extremitate cu ac ;

5. Se excizează o rondelă de mucoasă vezicală (în prealabil s-a eliminat conținutul vezical prin declamparea cateterului) în extremitatea distală a breșei musculare ;

6. Prin această breșă se introduce extremitatea ureterului în lumenul vezical și, cu ajutorul celor două ace trecute transfixiant, prin toată grosimea detrusorului, se ancorează la peretele vezical, punctul de fixare a ureterului fiind plasat la aproximativ 1 cm distal de incizie ;

7. Breșa musculară se închide într-un strat sau în două straturi, cu același material de suturâ. Eventual se mai inseră un punct de fixare la intrarea ureterului în tunelul muscular (fig. 25 și 26).

S-a recomandat ca în timpul executării anastomozei să se mențină un splint în ureter, pentru a preveni sufocarea lui în timpul închiderii breșei musculare. De asemenea s-a mai propus inserarea unei sonde ureterale, care, după ce se intubează ureterul, trece prin anastomoză, fiind exteriorizată prin peretele vezical și prin peretele abdominal și va drena rinichiul grefat pentru 24—48 de ore.

Cateterul vezical este menținut 24—72 de ore.

În varianta Rednick, în locul inciziei unice se practică două incizii separate, orientate orizontal, lungi de aproximativ 1 cm și distanțate între ele cu 4—5 cm. Între aceste două incizii se practică un tunel submucos, cu o pensă în L. Ureterul este atras în tunel prin incizia cranială și anastomozat la deschiderea practicată în mucoasa vezicală la nivelul inciziei distale musculare, fie în maniera descrisă mai sus, fie termino-lateral (fig. 27).

Am practicat ambele variante de ureterocistoneostomie în toate cazurile urologice cu uretere nu foarte dilatate și la 4 din bolnavii transplantați cu rezultate excelente.

Procedeul Politano-Leadbetter se bucură încă de multă considerație ca tip de ureterocistoneostomie antireflux și este folosit predilect de urologii care fac parte din echipa de transplantare.

Constă în următorii timpi operatori :

1. Cistostomie anterioară, de preferință paramediană ;

2. Lateral și puțin cranial de orificiul homolateral transplantului renal se face o breșă mucoasă de aproximativ 1 cm și, cu pensa în L se creează un tunel submucos lung de aproximativ 4 cm, orientat în sus și în afară. La extremitatea cranială a acestuia se practică, prin incizie pe vîrful deschis al pensei în L a doua breșă vezicală. Tot la acest nivel se deschide peretele vezical, fie din afara vezicii, fie prin perforare și lărgire cu pensa în L ;

3. Se atrage în vezică ureterul grefei ancorat, se introduce prin tunelul submucos și se exteriorizează intravezical prin breșa distală a mucoasei vezicale. Extremitatea ureterală se spatulează sau se incizează în gură de pește și se ancorează la trigonul muscular cu fire de Vicryl 3/0 sau catgut cromat 2/0, restul circumferinței ureterale fiind fixată cu fire separate de catgut cromat la marginile breșei vezicale. Se închide prin puncte separate breșa mucoasă cranială. Pentru prudență, am adăugat și 3 puncte de sprijin extravezical, la locul de pă-

Scanned with OKEN Scanner

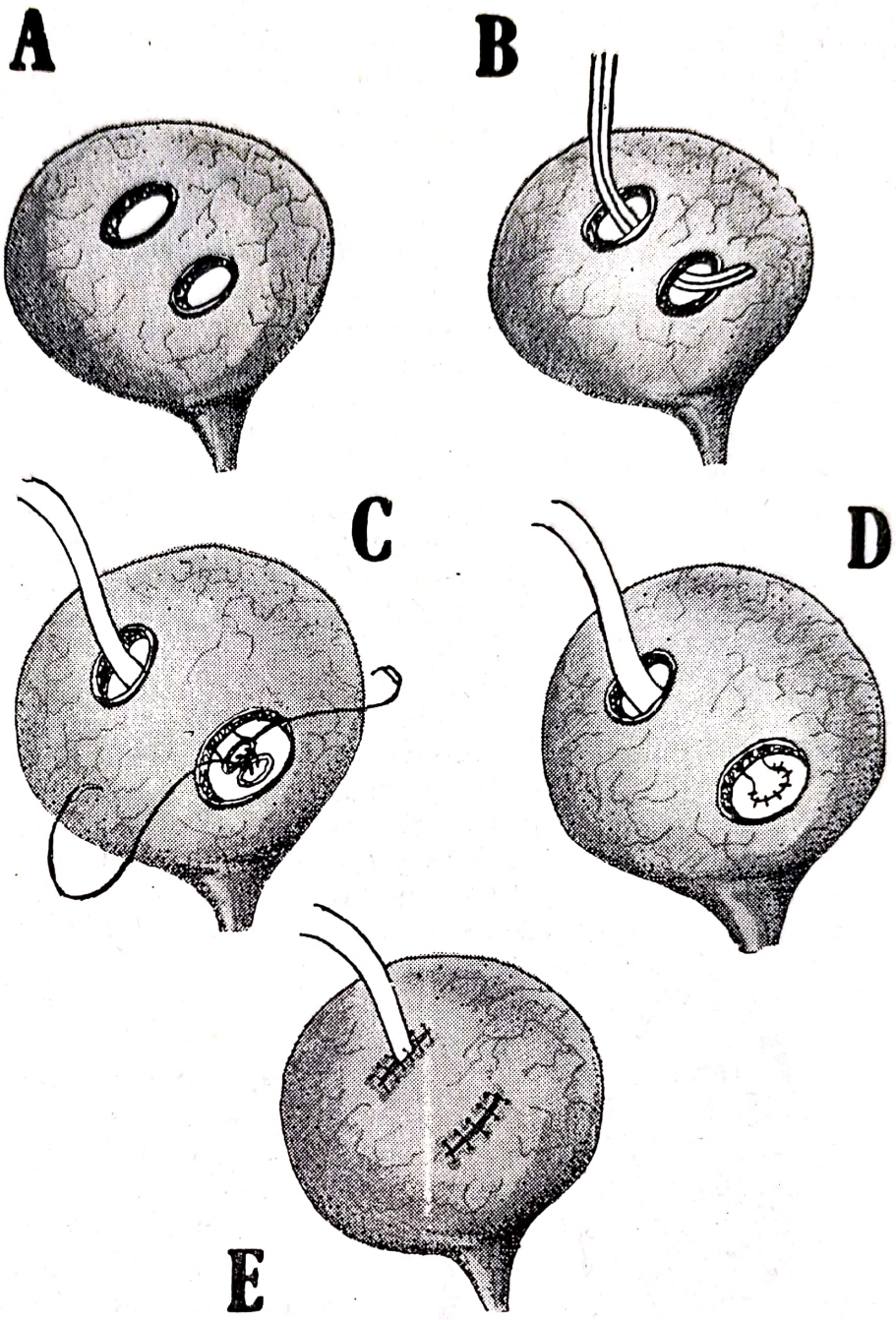


Fig. 27 — Varianta Rednick de anastomozare termino-laterală uretero-vezicală cu tunel submucos.

trundere a ureterului prin fereastra mușchiului vezical. Se închide cistotomia anterioară în două straturi, sonda uretrovezicală fiind menținută 3—6 zile.

O tehnică transvezicală de ureterocistoneostomie simplificată a fost publicată de Witherington (1988). Se face cistotomie largă anterioară și, cu ajutorul retractorului Millin, se expune endovezica. Cranial de bara interureterală, la distanță egală de cele două orificii ureterale, se practică incizia scurtă a mucoasei. Cu pensa în L se creează un tunel submucos în sens cranial. Prin palpare extravezicală posterioară se repereză vîrful pensei în L și se incizează detrusorul la acest nivel. Prin breșa musculară creată se atrage, prin tunelul submucos, ureterul grefei în vezică, ureterul fiind spatulat la ora 12 și anastomozat prin puncte separate la breșa mucoasei vezicale (autorul precizează că sînt ne-

cesare 8 puncte de catgut cromat 4—0). Breșa de cistotomie se închide în 3 straturi, primele tot cu catgut cromat 4—0, stratul extern cu mătase 4—0.

Vezica urinară va fi drenată prin cateter transuretral Foley timp de 3 zile (3).

b. *Anastomoza pielo-ureterală* între bazinetul grefei renale și ureterul recipientului este practicată astăzi foarte rar, deși ar avea numeroase avantaje, ca vascularizație mai bună a ureterului gazdei, sutură ușor de efectuat, predispusă rar la stenoze, risc de sîngerare redus, absența deschiderii vezicale și a cateterului uretro-vezical (fig. 28).

Dacă însă cedează sutura, fistula urinară consecutivă are sediu în vecinătatea grefei renale, ceea ce creează dificultăți considerabile pentru o eventuală reintervenție chirurgicală. În plus, necesită nefrectomia donatorului de partea unde se plasează grefa, iar dacă aceasta este deja efectuată,

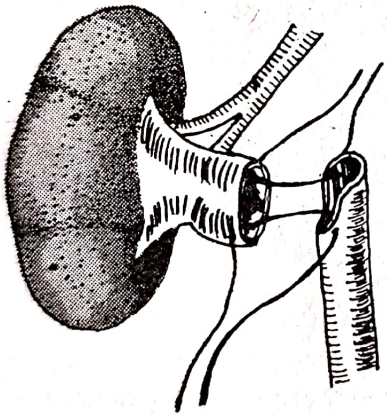


Fig. 28 — Anastomoză pielo-ureterală (poate fi splintată) între bazinetul grefei renale și ureterul receptorului.

pregătirea ureterului din fibroza retroperitoneală postnefrectomie poate impune disecție extensivă.

Pentru prevenirea acestei complicații, s-a propus splintarea ei și drenajul grefei renale prin pielonefrostomie, manevră eficace, dar care adaugă hazardul nefrostomiei, deloc neglijabil la un bolnav imunosupresat.

c. *Anastomoza uretero-ureterală.* Ca și anastomoza precedentă, presupune nefrectomia pe partea unde se operează și constă din anastomozarea „cap la cap" între

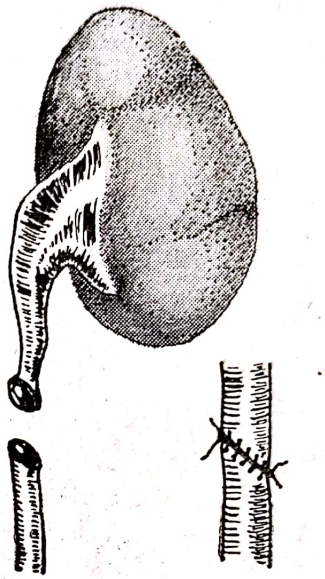


Fig. 29 — Anastomoză directă terminoterminală între ureterul receptorului și al grefei renale.

ureterul grefei renale și ureterul recipient, într-un strat, cu catgut cromat 3—0, Vicryl 4—0 sau nylon-monofilament 5—0 după cum recomandă Hamburger (citat 1) (fig. 29).

Procedeul necesită în aproape toate cazurile splintare și nefrostomia grefei, pentru a preveni numărul mare de fistule cu care este grevată această anastomoză (practic părăsită astăzi).

d. *Pielovezicostomia* constă din anastomozarea bazinetului grefei renale la vezica urinară a recipientului. Procedeul are indicații foarte rare, fiind rezervat cazurilor în care nu se poate executa nici unul din procedeele sus-citate de reconstrucție a tractului urinar. Autorul lui (Rajfer) l-a folosit la 8 bolnavi transplantați, a căror evoluție postoperatorie s-a com-

Scanned with OKEN Scanner

plicat fie cu obstrucţia totală a anastomozei, fie cu necroza pelvisului grefei renale. La un bolnav a fost nevoit să confecţioneze un lambou tubulat Boari pentru a putea realiza anastomoza cu bazinetul.

Tehnica operatorie constă în mobilizarea extinsă a vezicii urinare, astfel ca domul vezical să fie ascensionat pînă în contact cu pelvisul grefei renale. Se practică la acest nivel cîte o incizie longitudinală cu lungime similară şi se practică anastomoza latero-laterală pielo-vezicală într-un singur strat, cu fir nerezorbabil. Anastomoza este protejată cu tub de nefrostomie menţinut pînă la vindecarea plăgii şi prin cateter ureteral intern, care va fi extras după 6—8 săptămîni.

Ca procedee de excepţie folosite pentru restabilirea tractului urinar la bolnavii transplantaţi menţionăm calico-vezicostomia (Ehrlich, 4) şi ureterocalicostomia (Jaromenko, 5), impuse de necroza sau obstrucţia totală a ureterului grefei renale, cu inaccesibilitatea bazinetului grefei sau în cazurile în care grefa renală a fost plasată în fosa iliacă ipsilaterală, deci cu bazinetul posterior, dificil de abordat chirurgical pentru rezolvarea unei fistule urinare.

Tot cu indicaţie foarte rară menţionăm conductul ileal ca metodă de derivaţie urinară la bolnavii transplantaţi care au anomalii ale tractului urinar inferior, necorectabile chirurgical, în speţă vezica urinară defuncţionalizată (fig. 30).

În principiu, se construieşte la început conductul ileal, în stoma cutanată în oricare fosă iliacă, iar după aproximativ 6 săptămîni se efectuează transplantare renală conform procedeului devenit clasic. Ureterul grefei va fi anastomozat termino-lateral sau termino-terminal la extremitatea endoabdominală a conductului descoperită printr-o breşă practicată în peritoneu. Pentru a realiza drenajul de bună calitate al urinei, s-a recomandat ca stoma cutanată a conductului ileal să fie plasată în fosa iliacă opusă celei în care va fi plasată grefa renală, astfel ca ureterul grefei să descrie un traiect scurt spre extremitatea endoperitoneală a segmentului ileal. Tot în acest scop s-a propus (Kelly, citat de 1) ca întregul montaj să fie executat intraperitoneal. Astfel, grefa renală va fi situată în pelvis, cu marginea convexă orientată caudal, astfel ca artera renală să poată fi anastomozată termino-lateral la artera iliacă comună, iar vena renală în aceeaşi manieră la vena iliacă comună. În această poziţie, ureterul rinichiului transplantat poate fi implantat direct în conductul ileal, cu traiect scurt, favorabil drenajului

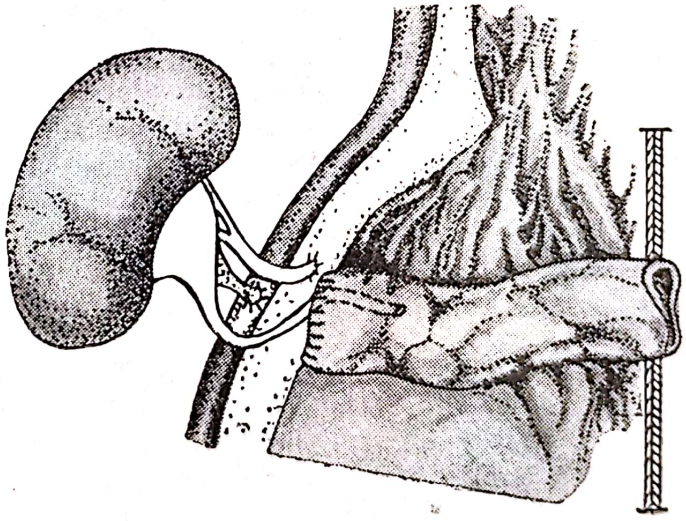


Fig. 30 — Ureterul grefei renale este anastomozat în conductul ileal, care înlocuieşte vezica urinară desfuncţionalizată a receptorului.

Scanned with OKEN Scanner

corect. Stoma cutanată va fi protejată prin colector urinar adeziv sterilizat, de folosire unică.

Datorită progreselor urologiei moderne, vezica urinară patologică nu mai constituie contraindicație absolută pentru transplantarea renală. Astfel, Thomalia (7) găsește, la 821 de transplante renale, 4% pacienți cu leziuni vezicale care au condus la insuficiența renală terminală. El a efectuat la 8 bolnavi enterocistoplastie de mărire înainte de transplantarea renală și la un bolnav după transplantare, utilizînd colonul sigmoid la 4 bolnavi, segmentul ileocecal la 3 și conductorul ileal la unul.

Reținem preferința autorului pentru segmentul sigmoidian anastomozat la fața posterioară a vezicii urinare, astfel că fața anterioară vezicală și vasele pelviene rămîn accesibile efectuării transplantării renale și reimplantării ureterovezicale.

Și pentru a încheia seria procedeelor de excepție a restabilirii tractului urinar după transplantarea renală reproducem — din memorie — un caz clinic în care de la un nou-născut anencefal s-a recoltat blocul aorto-cavo-birenal, împreună cu ambele uretere și vezica urinară. Extremitățile craniale ale aortei și cavei au fost închise prin sutură, iar extremitățile caudale au fost implantate direct, terminolateral, pe vasele iliace comune.

Derivația urinară a constat din vezico-vezicostomie termino-terminală între deschiderea realizată prin excizia colului vezical a vezicii donatoare și deschiderea rezultată din rezecția domului vezical la receptor (fig. 31).

Odată derivația urinară efectuată, procedeul de transplantare renală poate fi considerat realizat. Se irigă abundent plaga operatorie cu ser fiziologic călduț, aspirîndu-se toate cheagurile și se completează hemostaza. Se face o nouă irigare cu ser fiziologic + + neomicină și se procedează la instalarea tuburilor de dren. În principiu, un tub de dren este plasat laterovezical, pentru drenajul anastomozei ureterovezicale, altul retroperitoneal, în vecinătatea anastomozelor vasculare,

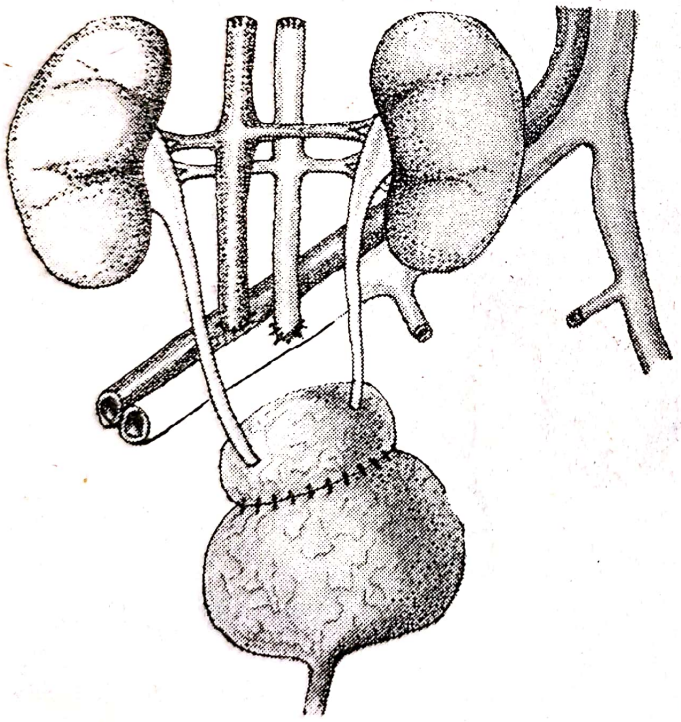


Fig. 31 — Rezolvare tehnică de excepție: anastomoza aorto-cavă pe vasele iliace ale receptorului și vezicovezicostomie între vezica donatorului care-și menține drenajul ureteral al celor doi rinichi și vezica urinară a receptorului.

Scanned with OKEN Scanner

al treilea în fosa iliacă dreaptă, dorsal de grefa renală şi, facultativ, încă un tub în ţesutul subcutanat. Tuburile sînt multiperforate, au calibrul Ch 16—20 şi pot fi înlocuite cu lame corugate tip Penrose. După preferinţă, se poate recurge la drenajul aspirativ Hemovac, Dedivac sau Redon. Toate tuburile de dren sînt exteriorizate la piele prin contraincizii.

Unii chirurgi marchează polul cranial, mijlocul marginii convexe şi polul caudal al grefei renale cu clipsuri metalice, care vor permite ulterior aprecierea radiografică a volumului renal în perioada postoperatorie.

Facultativ, se poate preleva o biopsie renală la nivelul feţei posterioare a polului caudal al grefei, urmată de sutura hemostatică a locului de penetraţie a acului Trucut, care va constitui elementul histologic de referinţă pentru examenele ulterioare. Această biopsie devine obligatorie pentru unele cazuri de rejecţie supraacută, manifestată pe plan clinic prin grefă renală care, după declamparea vasculară şi reirigare, în loc să devină roz şi turgescentă, rămîne palidă, flască, uneori violacee şi nu formează urină. Asemenea cazuri impun nefrectomia imediată a grefei, pentru a preîntîmpina necroza corticală gravă a rinichiului rejectat, cu rupturi renale spontane şi risc letal pentru receptor.

În acest sens s-a recomandat ca, înainte de închiderea plăgii operatorii, să se practice de rutină incizia capsulei grefei renale de-a lungul marginii convexe, care ar preveni asemenea rupturi spontane. Ulterior s-a afirmat că tocmai această capsulotomie ar favoriza hernierea parenchimului renal şi ruperea lui, astfel că actualmente s-a renunţat la această manevră.

Plaga se închide în planuri anatomice cu Vicryl 2 sau catgut cromat, se acoperă prin pulverizare cu neomicinălac şi se pansează. Un alt pansament steril protejează meatul uretral şi cateterul uretrovezical la acest nivel. Se verifică etanşeitatea racordului între acest cateter şi punga urinară, aspectul şi cantitatea urinii acumulate în perioada intraoperatorie, se notează debitul urinar pe minut, după care anestezistul procedează la trezirea bolnavului, care, din moment ce respiră bine şi nu are alte probleme, va fi transportat în sala de reanimare.

Transplantarea renală ortotopică

Aşa cum am menţionat în capitolul referitor la istoricul transplantării, primul care a susţinut ca grefa renală să fie plasată în abdomen şi reirigată prin vasele renale ale recipientului (ceea ce presupune nefrectomia homolaterală a acestuia) a fost românul N. Florescu (1905, Recherches sur la transplantation du rein, 8; 47). El a efectuat pe cîini această operaţie, obţinînd supravieţuiri de o lună ale animalului receptor, ceea ce a constituit un remarcabil succes pentru acea perioadă.

Timp de mulţi ani această idee originală a fost pe nedrept uitată, dar în anii recenţi a început să fie reconsiderată. Astfel, în 1985 Van Poppel (8) şi în 1989 Gil Vernet (9) au efectuat pe cale translombară splenectomia la receptor, utilizînd vasele acesteia pentru reirigarea grefei renale, plasată astfel în locul ei original pregătit prin nefrectomie ipsilaterală.

Receptorul grefei renale se găseşte în decubit lateral drept pe masa de operaţie. Prin lombotomie posterolaterală stîngă se rezecă coasta a XII-a şi se practică nefrectomia. De cele mai multe ori artera renală are calibru redus (de altfel, rinichiul este de obicei micşorat la aceşti bolnavi) astfel că nu poate asigura irigarea normală a grefei. Din acest motiv se recurge la artera splenică, descoperită prin deschiderea peritoneului şi evi-

Scanned with OKEN Scanner

denţiată pe marginea cranială a cozii pancreatice. Disecţia ei va fi efectuată cu minuţiozitate, pe întinderea treimii laterale a pancreasului, fiind precedată de infiltraţie locală anestezică, pentru a preveni reacţiile parenchimului pancreatic la acest traumatism. Artera va fi disecată pînă în hilul splinei unde va fi secţionată, cu eventuala păstrare a ramurilor mari de diviziune care ar putea fi utilizate pentru anastomoza cu diviziunile arteriale ale grefei renale. Sutura se face de obicei prin anastomoză termino-terminală efectuată cu puncte separate. Anastomoza venoasă va fi efectuată tot termino-terminal, cu fir continuu eversant, între vena grefei şi vena renală a recipientului, iar continuitatea tractului urinar se restabileşte prin pielo-pielostomie, urmată de drenaj intern prin cateter pielo-uretero-vezical autostatic de tip Cook-dublu J.

Dacă artera splenică se dovedeşte inutilizabilă datorită plăcilor ateromatoase, artera renală a grefei poate fi implantată termino-lateral în aortă.

Procedeul are avantaje multiple: lungime vasculară suficientă pentru efectuarea fără dificultăţi a anastomozelor, rinichiul plasat în poziţie anatomică beneficiază de protecţie mai bună decît în fosa iliacă, riscul de stenoză al pielopielostomiei este mai mic comparativ cu al ureterocistoneostomiei, se evită deschiderea vezicală, nu există riscul limfocelului pelvian, iar fosele iliace rămîn libere pentru al doilea şi al treilea transplant. Rata modestă a complicaţiilor, mortalitatea redusă (2,2% la 139 de operaţii consecutive) propun atenţiei chirurgilor transplantatori acest procedeu, deşi riscul complicaţiilor septice antrenate de splenectomie nu poate fi neglijat (doi din cei trei bolnavi ai lui Gil Vernet au decedat prin sepsis).

Pentru cazurile în care donatorul cîntăreşte sub 15 kg greutate, D. D. Nghieur a descris o tehnică de transplantare în bloc a ambilor rinichi la receptorul adult (J. Urol., 1985, 145, p. 14—16). Se recoltează blocul aorto-cavo-birenal sub irigaţie cu ser fiziologic răcit la 4°C. Vena cavă şi aorta donatorului sînt spatulate la nivel distal şi vor fi anastomozate termino-lateral pe vasele iliace ale donatorului, din care s-au excizat elipse parietale de mărimea vaselor donatoare.

Grefa renală laterală va fi poziţionată subperitoneal în timp ce grefa renală mediană trebuie plasată intraperitoneal, pentru a nu antrena torsiunea venei cave.

Ambele uretere sînt implantate printr-un orificiu comun potrivit tehnicii Leadbetter-Politano modificate.

Această tehnică a fost folosită la 20 de adulţi cu rezultate operatorii bune: 4 rejecţii importante care au retrimis respectivii receptori la dializă, un deces prin perforaţia inexplicabilă a arterei iliace comune pe dreapta, un caz de infecţie cu virus citomegalic care a impus nefrectomia grefei şi un caz cu tromboza venoasă a rinichiului grefat lateral.

Evoluţie postoperatorie

Complicaţiile chirurgicale precoce ale transplantării renale

Perioada postoperatorie precoce. Se întinde de la data grefării renale pe durata următoarelor 3 luni, considerate ca reprezentînd perioada critică a transplantării.

Luăm ca tip de prezentare recipientul care a ajuns pe masa de operaţie venind din programul de dializă cronică, cu stare generală bună, bine hidratat, cu constante vitale stabile,

Scanned with OKEN Scanner

fără demineralizări osoase și fără anemie mare. El a primit un rinichi donat de o rudă cu care are cel puțin două antigene comune, operația a decurs normal, perioada de ischemie caldă nu a fost prea lungă și diureza s-a restabilit prompt după revascularizație. Un atare bolnav va evolua favorabil din punct de vedere chirurgical, cu stare generală bună, constante clinice vitale normale, afebril. Abdomenul se menține suplu, grefa se palpează nemodificată ca volum și nedureroasă. El respiră bine, se moblizează și în afară de jena moderată provocată de cateterul uretro-vezical nu are alte suferințe.

Cel mai remarcabil fenomen postoperator rămîne însă diureza. După lunga perioadă de oligoanurie și de echilibru fragil obținut prin dializă, reinstalarea diurezei, cu cifre de ordinul litrilor, de la 2—3 litri pînă la 6—8 sau chiar mai mult în 24 de ore, înseamnă dovada peremptorie a funcționării rinichiului grefat, reușita transplantării și perspectiva vindecării bolnavului. Poliuria se va menține cîteva zile, cu urini diluate, clare sau slab hematurice. Pe măsură ce retenția azotată se normalizează scade și diureza și se stabilizează de obicei între 2—3 l/24 de ore.

În toată această perioadă va fi necesară reechilibrarea hidroelectrolitică pe cale intravenoasă, deoarece aportul oral este insuficient, iar pierderile hidrosaline realizate prin poliurie pot fi importante. Se vor administra soluții de glucoză și ser fiziologic în cantitate echivalentă diurezei (volum pe volum/oră) sau 30 ml/oră.

Bolnavii care au fost dializați în preziua transplantării, se prezintă de obicei deshidratați, astfel că volumele hidrosaline perfuzate intravenos vor fi mai mari, respectiv 100 ml/oră în prima zi (10).

De îndată ce apare senzația de sete, și de foame, administrările intravenoase cedează locul alimentației orale.

Variațiile concentrației plasmatice a potasiului vor fi urmărite cu atenție, mai ales în cazurile în care diureza nu se instalează imediat, ceea ce ar putea favoriza hiperkaliemie. Aceasta va fi combătută cu regim schimbător de potasiu (Kayexalate pe cale orală cu Sorbitol sau în clismă, fără Sorbitol), clorură de calciu i.v., soluții glucozate tamponate cu insulină.

Mai rezistentă se dovedește hipertensiunea arterială, chiar la bolnavii cu evoluție precoce favorabilă posttransplantare. Ea poate persista multă vreme după normalizarea tulburărilor umorale și clinice, impunînd continuarea tratamentului hipotensor și supraveghere atentă, mai ales că atît criza de rejecție, cît mai ales administrarea de hidrocortizon pot determina creșteri ale tensiunii arteriale.

Pacientul va primi antibiotice pînă la scoaterea firelor plăgii operatorii și îndepărtarea cateterului uretro-vezical. Se vor recolta zilnic analizele care urmăresc evoluția funcțională a grefei renale (sînge și urină).

În general, cateterul poate fi scos la 3—6 zile postoperator, iar firele se îndepărtează a VI-a zi. Cu plaga operatorie vindecată, drenurile și cateterul uretro-vezical îndepărtate, cu diureza stabilizată și biochimia pe cale de normalizare, pacientul poate fi scos din celula de monitorizare și trecut în cameră individuală, unde continuă supravegherea.

În cazul grefării unui rinichi de cadavru, evoluția în ansamblu este asemănătoare, exceptînd reluarea diurezei, care se face mai tîrziu, progresiv și cu eficacitate epuratorie scăzută, ceea ce impune reechilibrare intravenoasă mai prudentă, urmărirea electrocardiografică și prin dozări ale

Scanned with OKEN Scanner

kaliemiei, dar mai ales reinstituirea dializei dacă se reinstalează hiperazotemia.

Incidente, accidente și complicații postoperatorii precoce

Evoluția postoperatorie nu decurge în toate cazurile așa de simplu cum a fost descrisă. Nu rareori apar probleme, care alterează mersul favorabil și provoacă disfuncții ale grefei renale, de a căror amploare depinde soarta rinichiului transplantat sau chiar a bolnavului, dacă redresarea lor nu se obține prompt.

Semnul cardinal al acestor complicații precoce constă în absența totală postoperatorie a diurezei, oliguria sau, după o perioadă aparent promițătoare, degradarea parametrilor care obiectivează funcția grefei.

Complicațiile primei perioade postoperatorii se împart în două mari categorii, în funcție de mecanismul lor cauzal. În prima categorie includem pe cele de natură mecanică, la rîndul lor subdivizate în complicații urinare și vasculare (10). În cea de a doua categorie sînt cuprinse numeroase complicații în care factorul mecanic lipsește din patogenie, cum sînt accidentele imunologice, necrozele tubulare, consecințele hipovolemiei, intoxicațiile medicamentoase și altele, care vor fi prezentate în alt capitol.

Complicațiile urinare

a. *Sîngerările* cele mai frecvente se manifestă ca hematurie cu intensitate variabilă, de la colorarea moderată a urinii pînă la hematuria francă și obstrucția prin cheaguri a cateterului uretro-vezical, cu distensia vezicii urinare. Sîngerarea are loc fie la nivelul anastomozei uretero-vezicale, fie la nivelul tranșei de cistostomie, fiind explicată de hemostaza defectuoasă, sutura imperfectă, necroza ischemică sau infecția locală.

Apariția cheagurilor sanguine în urină are loc cînd sîngele reprezintă aproximativ 40—50% din totalul urinii eliminate, cifră care sugerează amploarea pierderilor volemice. Efectuarea hematocritului urinar și dozarea procentuală a hemoglobinei urinare prin colorimetrie, raportată la diureza cantitativă, permit estimarea precisă a pierderilor și terapeutica de înlocuire, a cărei eficacitate va fi apreciată pe baza semnelor clinice de echilibru hemodinamic (puls, T.A.) și a probelor hematologice (hematocrit, hemoglobinemie etc.).

Sîngerările moderate se opresc spontan, astfel că mărirea diurezei, irigația vezicală prin cateter cu dublu curent, la nevoie schimbarea sondei sînt măsuri eficace, care previn obstrucția și consecințele acesteia. În sîngerările mari, cu cheaguri numeroase și obstrucție de cateter cu distensie vezicală, se impune introducerea sondei de cheaguri, evacuarea conținutului vezical, irigație continuă vezicală și transfuzie de înlocuire. Se poate recurge și la explorare endoscopică, deoarece cheagurile se evacuează mai bine pe teaca rezectoscopului și, în plus, sîngerarea poate fi localizată și controlată prin electrocoagulare. În cazurile cu sîngerare violentă, redeschiderea chirurgicală a bolnavului pentru efectuarea hemostazei devine inevitabilă. Hematurii importante se mai observă după puncția-biopsie a grefei renale, efectuată în scopul diagnosticării rejecției supraacute sau accelerate.

Bazinetul grefei renale se poate bloca cu cheaguri, drept consecință se instalează anuria obstructivă, astfel că deblocarea căii urinare se impune de urgență pentru salvarea grefei. Se poate recurge la nefrostomie, aspirația cheagurilor și irigarea bazinetului,

Scanned with OKEN Scanner

procedeu care nu este lipsit nici de morbiditate, nici de risc pentru rinichiul grefat. Actualmente, nefropieloscopia percutanată permite montarea intrapielică a unui cateter, cu risc semnificativ mai mic decît operația deschisă. Nefroscopul va fi inserat în cavități sub control ecografic, în condiții de sterilitate, manevră care se dovedește relativ simplă la pacientul slab, cu grefa bine palpabilă în fosa iliacă și mai dificilă la pacientul obez. Deoarece tubul de nefrostomie inserat în acest fel are de obicei calibru redus, s-a recomandat (10) ca la început să se insere un cateter ureteral autostatic intern, plasat din bazinet pînă în vezica urinară, la care se adaugă nefrostomia percutanată, ceea ce permite evacuarea în condiții bune a bazinetului, atît spre exterior, cît și în vezică.

Hemoragii violente, cu blocarea mecanică a ureterului și anurie obstructivă pot fi consecința necrozelor papilare și eliminării papilelor detașate de-a lungul ureterului grefei, rezultînd din rejecții supraacute, în care singura soluție pentru salvarea vieții bolnavului este nefrectomia grefei și reînceperea programului de dializă.

b. *Fistulele urinare*. Ca și hemoragiile, fistulele urinare apar de cele mai multe ori drept consecința erorilor tehnice. Frecvența lor nu este prea mare (3—10%, Belzer), dar repercusiunile asupra evoluției postoperatorii și perspectivei rinichiului grefat pot fi foarte nefavorabile.

Referindu-ne la momentul operator, ele se instalează precoce, astfel că urina se exteriorizează prin tuburile de dren, ceea ce face ca diagnosticul să se impună fără întîrziere sau apar mai tardiv, după suprimarea drenajului, din care cauză urina extravazată se acumulează subperitoneal, determinînd fenomene clinice greu de interpretat.

În funcție de sediul scurgerii anormale, fistulele sînt ureterale sau vezicale.

▷ Fistulele ureterale se dezvoltă în special datorită necrozei ischemice a bontului ureteral anastomozat la vezica urinară. Am subliniat în altă parte că ureterul grefei renale rămîne irigat numai de minuscula arteră ureterală superioară, ram al arterei pielice derivate din artera segmentului renal V. Disecția în apropierea hilului renal, în timpul recoltării grefei, riscă să lezeze această arteră, periclitînd grav nutriția peretelui ureteral. Pentru prevenirea acestei complicații s-a recomandat ca, în timpul recoltării grefei, să nu se facă disecție chirurgicală (11) într-un triunghi delimitat lateral de planul medial vertical al rinichiului, cranial de linia orizontală a pediculului renal și înăuntru de linia care unește emergența arterei renale și polul caudal al rinichiului. Chiar menajînd această arteră, celelalte două artere ureterale, mijlocie și inferioară, sînt inevitabil sacrificate în timpul ureterectomiei, astfel că riscul necrozei de bont rămîne cu atît mai mare, cu cît ureterul este mai lung. De aici decurge recomandarea ca ureterul grefei să nu fie păstrat în exces.

Ischemierea peretelui ureteral mai poate fi produsă de jupuirea adventicei în timpul disecției de recoltare, efectuarea sub tensiune a anastomozei ureterale, sufocarea extremității ureterale în tunelul prea strîns al traiectului antireflux, efectuarea anastomozei cu prea multe fire etc.

Pe plan clinic, această complicație se anunță prin durere locală, febră, scurgere de urină prin tubul de dren sau, în cazul în care se constituie urinomul retroperitoneal, prin tumefacție la nivelul plăgii, care crește în ritm rapid, semne locale de compresiune și iritație retroperitoneală (ileus

Scanned with OKEN Scanner

dinamic), semne la care se adaugă deficitul funcțional al grefei.

Fistula urinară poate fi confundată cu scurgerea abundentă de lichid interstițial, peritoneal sau de limfă, posibilă dacă nu s-a efectuat ligaturarea minuțioasă a vaselor limfatice secționate în timpul pregătirii vaselor iliace pentru anastomoză. Unii chirurgi evită, din acest motiv, scheletizarea completă a venei iliace externe și preferă efectuarea unei „ferestre" limitate în adventicea venoasă, atît cît să poată fi plasată lateral o pensă Satinsky pentru efectuarea anastomozei.

Confirmarea diagnosticului de fistulă urinară se obține prin colectarea lichidului care se scurge pe tubul de dren sau extragerea prin puncția percutantă, controlată sonografic, a colecției fluide pelviene și dozarea cratininei, a cărei concentrație va fi comparată cu creatinina plasmatică. Se va injecta i.v. indigocarmin sau albastru de metilen și compara colorimetric lichidul suspect de a fi urină cu serul sanguin. Utile diagnosticului sînt urografia, care pune în evidență scurgerea în afara tractului urinar a substanței de contrast și tomografia computerizată.

Odată fistula ureterală confirmată, va fi tratată cu promptitudine, fără a se aștepta improbabila închidere spontană. Tergiversarea nu poate duce decît la pierderea grefei și, în condițiile imunosupresiei, chiar la amenințarea vieții bolnavului, prin complicații septice.

Prin urmare, se impune reintervenția chirurgicală, dar nu pentru refacerea reimplantării ureterovezicale, operație care ar fi dificilă, dacă nu imposibilă din punct de vedere tehnic. Belzer (11) preferă descoperirea ureterului ipsilateral al gazdei, secționarea lui și anastomozarea la pelvisul grefei renale, sub protecția unui cateter dublu-J sau nefrostomiei. Nefrostomia se poate face ca prim timp terapeutic, utilizînd tehnica percutanată controlată radiologic, cu inserarea unor catetere speciale în sens antegrad, ceea ce evită riscurile inevitabile ale reintervenției chirurgicale.

S-a afirmat că necrozele ureterale care se complică cu fistulă urinară pot fi consecința rejecției imunologice locale.

Fenomenul este — desigur — posibil, dar ca singură manifestare a rejecției pare foarte improbabil.

Pentru a încheia paragraful destinat fistulelor ureterale, din cele văzute în decursul anilor, credem că cele mai frecvente fistule se observă după anastomozele uretero-ureterale termino-terminale, chiar dacă ele sînt splintate și protejate prin drenajul cavităților. Din acest motiv, asemenea anastomoze au fost practic abandonate și înlocuite în primul rînd cu implantarea vezicală.

Un anumit procent de fistule urinare furnizează și anastomozele pielo-pielice sau pielo-ureterale, dar prognosticul acestora este mai bun.

▷ Fistula urinară vezicală. Se produce la nivelul cistotomiei anterioare, fiind — ca și precedenta — tot consecința erorilor tehnice sau de îngrijire postoperatorie a bolnavului. Din acest punct de vedere toți chirurgii cu experiență în transplantarea renală subliniază necesitatea închiderii solide a tranșei de cistotomie, de preferat în 3 straturi separate, care să realizeze un fel de bursă a peretelui vezical. Pentru stratul exterior s-au utilizat fire nerezorbabile de nylon sau chiar de oțel. Apreciem că actualmente firele cu rezorbție lentă de tipul Vicryl combină rezistența celor nerezorbabile, fără să prezinte handicapul acestora cînd sînt penetrante prin mucoasa vezicală (fistule urinare, incrustație).

Scanned with OKEN Scanner

Rol esențial în prevenirea acestei complicații revine cateterului uretrovezical, care trebuie să aibă calibrul adecvat uretrei și să asigure drenajul total și permanent al urinei. Supravegherea lui va fi atentă și continuă, deoarece obstrucția prin chiaguri duce rapid — în condițiile diurezei crescute posttransplantare — la distensie vezicală, cu riscul desfacerii anastomozei. Noi am menținut cateterul timp de 7 zile, așa cum recomandă și Belzer, deși alții îl păstrează mai puține zile. În cazul utilizării rinichiului de cadavru, fără diureză în primele zile, sonda vezicală va fi menținută 24—48 de ore.

Semnele clinice ale fistulei urinare vezicale se evidențiază prin tumefacție hipogastrică la nivelul plăgii operatorii, durere locală și apariția scurgerii de urină. Rareori va fi necesară cistografia pentru confirmarea diagnosticului.

În literatura de specialitate (11) se afirmă că fistulele vezicale nu trebuie tratate niciodată conservator. Se va interveni operator, se vor exciza marginile fistuloase cu țesuturi necrozate sau neviabile și se va reface sutura vezicală în perete sănătos. Afirmația de mai sus pare contrazisă sau cel puțin temperată de anumite cazuri clinice. Unul din bolnavii noștri a dezvoltat o asemenea fistulă hipogastrică urinară, care s-a închis spontan într-un interval de 3 săptămîni, cu funcția excelentă a rinichiului transplantat și fără modificarea tratamentului imunosupresor. În continuare a evoluat cu capacitate de muncă păstrată timp de 4 ani, a făcut sport (schi), dar în al 5-lea an de la transplantare a manifestat semne de rejecție cronică.

c. *Ruptura vezicală spontană.* Este un accident cu totul neobișnuit, pe care nu l-am găsit menționat în literatură. Am înregistrat un asemenea caz în care s-a produs distensie vezicală prin diureză masivă, depășind capacitatea de vehiculare a cateterului ureterovezical.

Pentru raritatea acestei observații și pentru ineditul ei o prezentăm *in extenso :*

Bolnavul P.D.R., în vîrstă de 36 ani, dosar 21885 din 1980, suferă de aproximativ 5 ani de glomerulonefrită cronică difuză primitivă, forma uremică și hipertensivă. Se află în dializă cronică de 4 luni, pe care o tolerează greu și este total anuric.

A fost transplantat la 6 iunie 1980 (transplantul nr. 8 în statistica noastră), primind rinichiul stîng al mamei sale, care a fost grefat pe vasele iliace în fosa iliacă dreaptă, în maniera devenită clasică : anastomoză termino-terminală între artera hipogastrică a receptorului și artera renală a grefei, anastomoză termino-laterală între vena renală a grefei și vena iliacă externă a receptorului și ureteroneocistostomie directă posterolaterală efectuată prin cistostomie anterioară (protocol operator 19919/1980).

Receptor: Grup sanguin A II negativ
HLA — A_2/28, HLA—B 27,
HLA—B 40
Donator: Grup sanguin A II negativ
HLA—A_2/28, HLA—B 27,
HLA B 17
cross-match negativ

Tratamentul imunosupresor a constat din Urbason 1 000 mg în prima zi și Imuran 250 mg, cu scăderea dozelor de la o zi la alta.

De la început evoluția postoperatorie a fost excelentă, cu diureză 7 800 ml în prima zi și 6 000 ml în următoarele două zile, pentru ca a patra zi postoperator diureza să se suspende brusc, fără nici un semn clinic asociat. Bolnav afebril, cu stare generală foarte bună, dar azotemia aproape normalizată a înregistrat brusc creșterea la 100 mg%.

În absența oricărui element care să explice această anurie totală, cu

Scanned with OKEN Scanner

cateter uretrovezical permeabil şi fără semne de rejecţie sau tromboză vasculară, am supravegheat bolnavul continuu, constatînd că de la o oră la alta abdomenul creştea de volum. În scurtă vreme a devenit evident că în marea cavitate peritoneală se acumulează ceva în ritm accelerat, care la puncţie aspirativă s-a dovedit a fi urină.

Am reintervenit de urgenţă (protocol 19235) prin aceeaşi incizie parietală prin care s-a efectuat transplantarea renală. Rinichiul grefat avea aspect perfect normal, anastomoza uretero-vezicală era etanşă şi peristaltica ureterală normală. La nivelul calotei vezicale s-a evidenţiat o perforaţie relativ ovalară, cu diametrul mare de 1 cm, care interesa şi peritoneul, iar marea cavitate peritoneală era literalmente inundată cu urină slab hematurică. S-a redeschis cistotomia anterioară, s-au evacuat cîteva chiaguri vechi, care probabil au contribuit la obstrucţia cateterului şi distensia vezicii urinare datorită diurezei foarte abundente, ceea ce a dus la explozia peretelui vezical în zona cunoscută de minoră rezistenţă anatomică. Cavitatea peritoneală a fost aspirată, spălată cu ser fiziologic şi drenată, breşa de cistostomie reînchisă în două straturi, cu drenaj prin sondă uretrovezicală autostatică ch. 22.

Vindecarea a decurs normal, dar la 5 iulie s-a drenat o colecţie supurată prevezicală, care a fost evacuată şi pansată.

În continuare, timp de peste 3 ani evoluţia a fost foarte bună, cu probe funcţionale normale. A decedat prin rejecţie cronică ireversibilă în decembrie 1983.

d. *Fistulele urinare caliceale* la nivelul rinichiului transplantat survin în mod excepţional, cel mai probabil prin infarct parenchimatos renal consecutiv lezării unei artere anormale, care nu a fost menajată în timpul recoltării grefei renale. Au fost descrise şi drept consecinţă a combinaţiei stenoză ureterală distală + infecţie urinară care determină ischemia căii excretorii şi, cum spune Belzer (11) *„blow-out"* caliceal.

e. *Stenozele ureterale precoce* sînt tot consecinţa erorilor tehnice la confecţionarea anastomozei. Se observă cu predilecţie în implantările ureterovezicale cu mecanism antireflux, unde traiectul submucos impropriu executat poate deveni sufocant pentru conductul care-l traversează. Stenoza mai poate avea loc prin retracţia papilei ureterale intravezicale, cînd ureterul a fost anastomozat în tensiune la vezica urinară.

Tot stenozantă credem că devine implantarea zisă în papilă întoarsă, care comportă eversarea în deget de mănuşă a ureterului intravezical, pe care am utilizat-o (şi abandonat-o în implantările uretero-intestinale).

Semnele clinice ale stenozei ureterale pot fi sugestive, atunci cînd se manifestă prin durere locală, mărirea de volum a grefei, tensiune şi sensibilitate la palparea grefei, reducerea debitului urinar şi accentuarea durerii la creşterea diurezei. Alteori simptomatologia este mai discretă şi se manifestă prin deficit funcţional renal, care pretează la confuzie cu rejecţia imunologică.

Prezumpţia clinică va fi confirmată, în funcţie de particularităţile cazului, prin urografie i.v., care arată ureterohidronefroza, scintigramă izotopică (curba ascendentă a segmentului al 3-lea, care în mod normal ar trebui să fie descendentă, corespunzător evacuării excretorii), ecografia şi, la nevoie, examinarea cistoscopică urmată de cateterizarea retrogradă a ureterului implantat.

Cînd nici una din aceste investigaţii nu poate fi realizată sau nu reuşeşte stabilirea diagnosticului, se va recurge la tehnica puncţiei caliceale percu-

Scanned with OKEN Scanner

tanate și cateterizarea anterogradă, controlată vizual, a ureterului, cu realizarea unei pieloureterografii descendente. Acest precedeu diagnostic poate fi transformat în continuare în procedeu terapeutic prin intubarea stenozei ureterale, dilatarea cu sondă-balonet Grünzig și modelarea de lungă durată cu cateter dublu-J.

Fiindcă aceste procedee endoscopice nu au încă autoritatea pe care le-o dă cazuistica mare și proba timpului, stenozele ureterului reimplantat vor fi rezolvate chirurgical, prin reconfecționarea anastomozei ureterovezicale.

Complicațiile vasculare precoce

a. Complicațiile arteriale precoce sînt foarte rare (aproximativ 0,2—0,4%) fiind reprezentate de tromboză, rupturi și obstrucții.

Apar drept consecința erorilor tehnice și imperfecțiunii în executarea anastomozei și se observă mai frecvent în cazurile de grefă renală cu artere multiple (aproximativ 25% din toți donatorii potențiali au artere renale multiple la nivelul unui rinichi și 10—15% la ambii rinichi — 11).

Am prezentat variantele chirurgicale de rezolvare a acestor artere supranumerare, dintre care unele necesită microchirurgie vasculară reconstructivă sub microscopul operator (vezi capitolul „Recoltarea grefei renale").

Arterele foarte mici pot fi sacrificate fără impunitate. Cele mai mari, de mărimea arterelor segmentare polare vor fi reanastomozate, fie direct la artera renală principală, fie direct în artera iliacă comună sau chiar aortă. Între aceste două dimensiuni, arterele sacrificate determină infarctizare renală, dintre care unele se vor manifesta prin hipertensiune arterială rezistentă la orice tratament medical.

Hemoragiile arteriale la nivelul anastomozei sînt zgomotoase pe plan clinic și se manifestă brutal prin hemoragie exteriorizată pe tunurile de dren. Reintervenția chirurgicală se impune de extremă urgență și sfîrșește aproape întotdeauna prin ablația grefei. Vor fi salvate numai grefele renale la care hemoragia anastomotică poate fi stăpînită prin suturi care nu necesită clamparea arterei renale, deoarece această manevră atrage dezastrul trombozei extensive intrarenale !

Stenozele arteriale precoce au sediu aproape în exclusivitate la nivelul liniei de sutură, fiind provocate de anastomozarea unor extremități arteriale traumatizate, zdrențuite, cu intima decolată, care ulterior va fi disecată pe torentul sanguin, determinînd obstrucția acută a trunchiului arterial principal, cu consecințele previzibile. Manifestările clinice corespund infarctizării renale, cu prăbușirea dramatică a funcției renale și anurie. Angiografia selectivă renală, ecografia-Doppler, tomografia computerizată și renoscintigrama pot contribui la precizarea diagnosticului. Pentru unii practicieni, anuria care se instalează brusc, după o perioadă cu diureză bună, fără cauză aparentă, semnifică în primul rînd tromboză arterială acută și, fără a mai face nici o investigație diagnostică, redeschid plaga și controlează anastomoza arterială. Dacă se intervine în mai puțin de două ore de ischemie caldă, repermeabilizarea anastomozei poate salva rinichiul. Altfel, acest interval depășit, pentru a preîntîmpina consecințele grave ale rupturii renale, rinichiul compromis va fi extirpat în timp util.

b. Complicațiile venoase precoce sînt de asemenea extrem de rare, fiind datorate trombozei venei iliace externe, anastomozei venoase reno-iliace incongruente sau devenită incongruentă prin *surjet* incorect exe-

Scanned with OKEN Scanner

cutat sau prin compresiunea venei iliace externe de către polul superior al grefei renale en aval de anastomoză.

Accidentul poate rezulta și din ligatura uneia dintre venele renale mari duble ale grefei renale, care nu a fost anastomozată la vena iliacă, așa cum ar fi preferabil, chirurgul operator contînd prea mult pe anastomozele venoase intraparenchimatoase.

Semnele clinice reprezentate de durerea la nivelul plăgii, turgescența rinichiului transplantat, hematurie, proteinurie și deficit funcțional. Uneori se adaugă edemul membrului pelvian ipsilateral transplantului renal și semnele care decurg din extensia trombozei la axul iliac principal (flegmatia alba dolens).

Diagnosticul va fi stabilit pe baza simptomatologiei descrise, eventual completată cu informațiile ecografiei-Doppler și tomodensitometriei. Odată declanșată tromboza venoasă, pierderea grefei devine inevitabilă.

c. *Complicațiile limfatice*, respectiv limfocelul pelvian se încadrează tot între complicațiile tehnice precoce ale transplantării renale, deoarece sînt provocate de acumularea în cavitatea pelvică, subperitoneal, a limfei drenate din vasele limfatice secționate și neligaturate (am subliniat că electrocoagularea lor nu este suficientă) sau ca rezultat al exciziei ganglionilor iliaci destinate testelor de histocompatibilitate.

Colecția lichidiană astfel constituită are posibilități reduse de extindere, refulează peritoneul, dislocă vezica urinară și devine repede compresivă asupra venelor iliace și asupra ureterului grefei, provocînd ureterohidronefroză, congestia rinichiului transplantat, dificultăți de drenaj vezical, edemul membrului pelvian de partea afectată și, nu tîrzie vreme, deficit funcțional renal.

Diagnosticul clinic va fi confirmat prin echografie pelviană, cuplată eventual cu cistografia sau tomografie computerizată.

Din cauza consecințelor semnalate, această tumoare lichidiană nu poate fi abandonată fără tratament. Drenajul extern prin cateter inserat percutanat sau operator riscă evacuarea incompletă, sau — mai grav, în condițiile imunosupresiei farmacologice — infectarea, astfel că se va prefera intervenția chirurgicală, cu crearea unei „ferestre" peritoneale prin care limfa să dreneze în marea cavitate peritoneală, de unde va fi rezorbită.

d. În afara limfocelului, evoluția postoperatorie se poate complica și cu *colecții lichidiene*, de altă natură, care se dezvoltă în zona operată și care sînt *seroase* sau *serohematice*. Cînd acestea sînt mici și neinfectate, rămîn fără expresie clinică.

Simptomatologia poate deveni evidentă în colecțiile care depășesc volumul de 50—100 cc. Frecvența lor este mai mare decît se bănuie, din moment ce la 386 transplantări consecutive, Pollak (17) a observat 190 de colecții lichidiene locale, respectiv 51% (!), apărute între 2 și 11 ani de la transplantare, dintre care 35 au fost limfocele și 57 serosanguinolente la aspirația efectuată. Restul au fost considerate ca neavînd semnificație clinică.

e. Tot sub aspectul colecțiilor lichidiene pot evolua *hematoame perirenale* (frecvență 5—20%) sau *urinoame* (incidență 5—17%), care vor fi diagnosticate, ca și cele de mai sus, prin examene echografice efectuate de rutină în perioada postoperatorie și puncție aspirativă. Colecțiile mici se rezolvă de obicei printr-o singură aspirație percutanată, altele cu repetarea punctiei sau, la nevoie, reintervenție chirurgicală (17).

Scanned with OKEN Scanner

Infectarea plăgii operatorii

Una dintre cele mai frecvente complicații întîlnite în serviciile de chirurgie este infectarea plăgii operatorii.

În general, această complicație nu pune probleme deosebite la bolnavul chirurgical obișnuit, deși, în afară de prelungirea internării și creșterea costului îngrijirii medicale, ea predispune la dezuniri ale plăgii, eviscerație, eventrație, cicatrici inestetice etc. În condiții speciale, la bolnavi tratați, denutriți, vîrstnici, supurația plăgii operatorii evoluează mai sever, cu tendință la necroză sau chiar diseminări septice.

Infectarea plăgii operatorii la bolnavul transplantat se deosebește fundamental de cele mai sus menționate prin :

▷ În primul rînd, ea este întotdeauna foarte gravă și poate conduce la pierderea grefei renale sau chiar la decesul pacientului.

▷ În al doilea rînd, supurația plăgii întîlnește cele mai favorabile condiții pentru dezvoltare, condiții care țin de particularitățile biologice ale bolnavilor cu insuficiență renală terminală. Acești bolnavi sînt deseori denutriți, datorită aportului caloric insuficient condiționat de inapetența, greața și ileusul atît de frecvente la uremici. Experiența acumulată a multor ani de activitate și a multor chirurgi demonstrează fără echivoc un fapt de reținut : mortalitatea și morbiditatea postoperatorie a bolnavului denutrit sînt de 20 de ori mai grave decît la bolnavul în echilibru caloric, pentru aceeași boală, aceeași operație și aceeași echipă operatorie.

Mulți bolnavi sînt deproteinizați, în urma regimului hipoproteic menținut luni sau ani de zile și a catabolismului hipocaloric. Hipoproteinemie înseamnă de fapt hipoalbuminemie, cu multele ei consecințe, ca anemia, hiperhidratările extracelulare cu edeme periferice și viscerale, tulburările de coagulare, scăderea titrului imunoglobulinelor etc.

Toți acești factori conduc la scăderea rezistenței naturale a organismului față de infecțiile bacteriene, scădere agravată și mai mult prin imunodepresia provocată farmacologic pentru a obține tolerarea grefei renale de către recipient.

▷ În al treilea rînd, plăgile infectate la bolnavul transplantat se vindecă foarte lent, timp de multe săptămîni și luni de zile. Se cunoaște acțiunea prednisonului de întîrziere a cicatrizării plăgilor. Această acțiune este cu atît mai pregnantă, cu cît produsul a fost administrat de mai multă vreme înaintea efectuării operației, situație des întîlnită la receptorii grefelor renale.

▷ Ultima observație se referă la flora microbiană responsabilă de contaminarea plăgilor, care — în cazul recipientului de grefă renală — este predominant Gram —. Această floră se regăsește deseori în vezica urinară a bolnavilor care, datorită anuriei, nu mai urinează sau prezintă oligurie importantă și infectează plaga operatorie în timpul cistotomiei efectuate pentru reimplantarea ureterovezicală.

Chirurgii care efectuează transplantarea renală au înțeles din propria lor experiență că, ceea ce este necesar pentru prevenirea contaminării plăgilor operatorii în general, nu poate fi eficient în cazul transplantării renale și că, în consecință, ei trebuie să respecte un program draconic de prevenire.

Astfel, recipientul grefei renale se va prezenta pe masa de operație cu urocultura sterilă, cu toate infecțiile cunoscute eradicate (foliculite, nasofaringoamigdalite, metroanexite, infecție urinară etc.), în condiții de igienă corporală desăvîrșită și, pe cît posibil, echilibrat ponderal, bine hidratat, cu

Scanned with OKEN Scanner

anemia corectată, dializat în ajunul operației și cu antibioterapia preventivă începută.

Nu mai revenim asupra pregătirii cîmpului operator, decît pentru a insista ca hemostaza să fie extrem de riguroasă. Se vor face frecvente irigații în timpul operației cu ser fiziologic cald, pentru a îndepărta țesuturile devitalizate și cheagurile sanguine, iar vezica urinară, umplută în prealabil cu ser fiziologic și adaus de antibiotice, va fi golită prin declamparea cateterului uretrovezical înainte de a fi deschisă.

După efectuarea transplantării, plaga operatorie va fi abundent irigată cu o soluție de bacitracină + neomicină. Dacă există temeri pentru contaminare cu Pseudomonas aeroginosa, soluția de spălare va conține polimixină (11). Procedînd în acest fel, frecvența infectării plăgii se cifrează la aproximativ 1—4%, deși în caz de reintervenție proporția se poate apropia de 25%.

Unii chirurgi condamnă folosirea tuburilor de dren, în special a lamei Penrose, care ar favoriza infectarea plăgii. În opinia lor (Belzer) nici aspirația în circuit închis nu este mai puțin contaminantă, astfel că recomandă închiderea plăgii fără drenaj. Noi am drenat întotdeauna cu două tuburi de dren (am văzut chirurgi care în anul 1990 drenau cu patru tuburi de dren !) și nu am avut de regretat, deoarece la 27 de transplantări renale nu am înregistrat decît o supurație modestă a plăgii operatorii, a cărei observație clinică o redăm în continuare.

Bolnavul B.D., în vîrstă de 27 de ani, dosar 26910, s-a internat la 8.XI.1982 pentru insuficiență renală cronică în stadiul uremic după glomerulonefrită cronică primitivă, hipertensiune arterială secundară, insuficiență cardiacă congestivă compensată sub tratament, anemie secundară și — probabil — ulcer duodenal cu melenă în antecedente.

În momentul internării starea lui este foarte gravă, cu dispnee-polipnee accentuate, galop protodiastolic, frecătura pericardică, T.A. 250/150 mmHg, pulsul 124/min, hepatomegalie dureroasă, febril, cu respirație acidotică.

Dializat de urgență, înregistrează ameliorare clinică spectaculoasă, dar T.A. rămîne puțin influențată, ureea sanghină scade de la 200 mg la 130 mg%, iar creatinina de la 12 mg% la 5 mg%.

Hemocultura și urocultura rămîn negative, în exsudatul faringian s-au găsit E. Coli, iar în cavitatea nazală stafilococ auriu alfa-hemolitic.

Mama lui, sănătoasă și echilibrată psihic, se oferă voluntar să-i doneze un rinichi.

Testele de histocompatibilitate au arătat :

Receptorul : HLA—A_1 ; HLA—A_{10} (25) ; HLA—B_{12} (44) ; HLA—B_{15} (63) (9—15) (10—12)
Donatorul : HLA—A_2 ; HLA—A_{10} (25) ; HLA—B_{12} (44) ; HLA—B_8 (1—8) (10—12)

Cross-match-ul a rămas negativ la ambele feluri de incubare, diluat și nediluat.

Grupul sanguin a fost O(I) Rh+ atît la fiu, cît și la mamă.

După pregătirea corespunzătoare, în ziua de 1.XII.1982 s-a recoltat rinichiul stîng al mamei și s-a transplantat în fosa iliacă dreaptă a fiului, conform tehnicii clasice.

Ischemia rece a durat 16 minute 50 secunde, iar ischemia caldă 49 minute.

Evoluția a fost de la început foarte favorabilă. Imediat după declampare, diureza a fost abundentă, astfel că în prima zi s-au colectat 12,500 litri urină.

În următoarele zile diureza a oscilat între 2 și 4 litri/24 ore, ceea ce a dus la normalizarea rapidă a ureei sanghine și creatininei, suprimîndu-se programul de dializă.

Scanned with OKEN Scanner

Plaga operatorie a evoluat de asemenea favorabil, tuburile de dren au fost extrase a treia zi, firele au fost scoase a opta zi, sonda uretrovezicală a șaptea zi. În a 25-a zi postoperator bolnavul acuză dureri moderate la nivelul plăgii, unde se constată infiltrație purulentă superficială, care se drenează și se spală cu Noxiflex. În cultură a crescut stafilococ auriu alfa-hemolitic.

Închiderea plăgii s-a produs în scurt timp și, după 31 de zile de la transplantare, bolnavul părăsește clinica vindecat chirurgical, cu analize biochimice normale și T.A. 140/80 mmHg.

Ruptura grefei renale

Acest accident poate îmbrăca aspectul clinic dramatic al hemoragiei interne masive, cînd rinichiul literalmente explodează, așa cum se întîmplă în traumatismele renale violente directe sau un aspect mai puțin zgomotos, marcat de tumefacție locală, durere continuă, hematurie și semnele consecutive hemoragiei, respectiv tahicardie, tendință la hipotensiune, hematocrit scăzut și anemie care se accentuează.

Cauza constă în rejecția hiperacută, accelerată sau acută, care determină creșterea bruscă de volum a rinichiului transplantat.

Acesta devine edematos, se infiltrează masiv cu celule rotunde (limfocite T transformate), prezintă hemoragii interstițiale importante și mari modificări ale arterelor mici și arteriolelor, constînd din infiltrație edematoasă și limfocitară obstruantă, necroză fibrinoidă și tromboze extensive interesînd chiar arterele arcuate și hilare.

Rinichiul se rupe mai ales de-a lungul marginii convexe, în zona de minimă rezistență, sub forma unor plesnituri capsulare cu lungimea de cîțiva centimetri, prin care herniază parenchimul aflat sub tensiunea infiltrației și se scurge sînge.

În unele cazuri, rupturile sînt mici și puțin numeroase, astfel că pot fi suturate prin puncte de catgut cromat sau Vicryl sprijinite pe capsulă sau bureți de Spongel, Gelaspon sau Oxycel, cu salvarea grefei.

În rupturile complexe hemostaza nu mai poate fi realizată decît prin nefrectomie, urmată de reîntoarcerea bolnavului în programul de dializă cronică.

Am înregistrat un asemenea caz, impresionant prin brutalitatea cu care s-a produs, după cum rezultă din relatarea expusă în continuare:

Bolnavul A.C., în vîrstă de 38 de ani, a fost internat la 3.I.1990 pentru glormerulonefrită cronică primitivă, stare uremică avansată, hipertensiune arterială și anemie secundară. În antecedente a fost operat pentru chisturi hidatice pulmonare. Ca maladii asociate prezintă prolaps de valvulă mitrală. De 4 luni face săptămînal 3 ședințe de hemodializă prin fistulă antebrahială Brescia, care au ameliorat mult starea generală.

Deoarece bolnavul insistă să fie transplantat, iar mama lui s-a oferit voluntar pentru donarea unui rinichi, s-au făcut investigațiile necesare.

Ambii au același grup sanguin (OI Rh+). Testele de histocompatibilitate plasează primitorul în grupa D pe scara Terasaki:

Primitor: A_2; $A_{30/31}$; B_5; B_8
Donator: A_2; A_9; B_5; B_{35}; C_{w4}

Cu excepția sputei, de unde au crescut bacterii Gram — tip E. Coli și pneumococ, alte determinări bacteriologice au rămas negative.

Cross-match-ul între serul bolnavului și limfocitele mamei, la incubație

Scanned with OKEN Scanner

scurtă și lungă, cu ser diluat și nediluat, la rece și la temperatura camerei, a rămas negativ.

Din examenul imunologic menționăm testul rozetelor (E-66%, EMA-15%, EAC-3%; deficitul subpopulației T și B mature).

Transplantarea s-a efectuat la 15 mai 1990 (protocol 35501), prin recoltarea rinichiului stîng de la mamă și revascularizarea lui pe vasele iliace în dreapta la receptor, cu reimplantare ureterovezicală directă.

Operația a decurs fără incidente, timpul de ischemie rece fiind de 14 minute și de 55 de minute ischemia caldă. La 5 minute după declampare grefa renală a produs urină abundentă, limpede. Schema de imunosupresie a constat din 1 000 mg Urbason i.v. în ziua transplantării și 150 mg Imuran (doză care va fi menținută pînă la sfîrșit), cu scăderea progresivă a corticoterapiei, impusă de evoluția la început favorabilă.

Timp de 21 de zile diureza s-a menținut foarte bună, oscilînd între 2 000 și 6 000 ml/24 ore, dar, din ziua a doua postoperator urina a devenit hematurică. A patra zi postoperator se instalează semne de rejecție acută, astfel că se crește doza de Urbason. Pe tuburile de dren, plaga operatorie sîngerează abundent. Evoluția pare că se ameliorează, totuși, la 25 mai (a zecea zi postoperator), deși diureza este foarte bună, cu creatinină 2,4 mg% și uree sanguină 140 mg%, se reintervine chirurgical pentru sîngerare abundentă a plăgii.

Cîmpul operator conține cheaguri sanguine voluminoase, înconjurînd grefa renală care este mărită de volum (16/9/7 cm), congestionată, în tensiune. Pe valva ventrală se observă o ruptură parenchimatoasă profundă, întinsă de la hilul renal pînă la polul inferior. Anastomoza arterială este etanșă, permeabilă, pulsatilă. Se prelevează parenchim renal pentru biopsie și se practică sutura hemostatică a rupturii renale cu fire de catgut cromat, după care se închide plaga cu drenaj.

Examenul histologic demonstrează cîțiva glomeruli cu spațiul capsular lărgit, ocupat de produs proteic granular și hematii. Tubii contorți conțin de asemenea hematii, epitelii necrozate, hemoragii recente. În interstiții exista abundentă infiltrație polimorfonucleară. Multe plasmocite se găsesc aglomerate sub capsula proprie a rinichiului.

În continuare evoluția clinică redevine favorabilă, fără sîngerare, cu diureză bună și ameliorarea testelor funcționale renale. Pe tuburile de dren se scurge însă urină din abundență, iar grefa renală se menține mărită de volum. Treptat ureea sanguină și creatinina plasmatică reîncep ascensiunea, neinfluențate de tratamentul imunosupresor. Reluarea hemoragiei ne obligă la redeschiderea bolnavului, în a 23-a zi de la transplantare. Grefa renală are aspect violaceu, este turgescentă și prezintă o lungă ruptură parenchimatoasă pe convexitate. Alte plesnituri se produc spontan chiar în timpul evacuării cheagurilor perirenale, astfel că sinura soluție care se impune pentru salvarea vieții bolnavului rămîne nefrectomia.

Se întrerupe tratamentul imunosupresor și se reîncepe programul de dializă. Evoluția decurge în continuare mediocru, bolnavul are hematemeză abundentă provenind din multiple eroziuni ale mucoasei duodenale, văzute gastroscopic. Cu tot tratamentul aplicat (blocante histaminice, alcalinizare locală etc.), hemoragia digestivă nu poate fi stăpînită, tensiunea arterială nu se redresează, astfel că decesul survine la 12 iunie.

Examenul histologic a demonstrat variate leziuni glomerulare cu hipercelularitate în floculus și hemoragii masive în spațiul capsular, distrofie

Scanned with OKEN Scanner

granulară și vacuolară în celulele tubilor contorți și necroze epiteliale tubulare întinse; infiltrație limfoplasmocitară interstițială și necroză ischemică corticală.

Complicațiile chirurgicale tardive ale transplantării renale

Complicațiile vasculare

Stenoza arterei renale. Se observă relativ rar, cu frecvența de aproximativ 2—3% și are sediu limitat la nivelul anastomozei dintre cele două artere suturate cap la cap, fiind cu probabilitate consecința reacției tisulare la firul de mătase utilizat pentru sutură. Renunțarea la acest material în favoarea firelor sintetice a determinat scăderea pînă la aproape dispariția acestor stenoze segmentare scurte.

Al doilea tip de stenoză arterială tardivă se referă la o leziune mai extinsă, care interesează atît artera hipogastrică a receptorului, cît și artera grefei renale, pînă spre diviziunile ei intrahilare. Leziunea este reprezentată de țesut fibros, sclerotic, care înmănușează vasele, făcîndu-le foarte dificil de disecat.

Extrem de rar a fost observat un al treilea tip de stenoză arterială, consecință a obstrucției izolate a arterei hipogastrice, la distanță de linia anastomozei.

Din materialul clinic prezentat în literatură, instalarea tardivă a stenozelor arteriale nu pare influențată de tipul anastomozei, deși s-a afirmat că anastomozele termino-laterale ar fi mai expuse decît cele termino-terminale. Pe plan clinic, această complicație are ca semn cardinal hipertensiunea arterială, care sugerează diagnosticul mai ales la pacienții normotensivi înainte de transplantare. Auscultația abdominală poate pune în evidență zgomotul caracteristic stenozelor arteriale la nivelul grefei sau mai distal, pe traiectul arterial iliofemural. Frecvența acestui zgomot sistolic se întîlnește la majoritatea bolnavilor transplantați care au stenoza arterei renale (aproximativ 80%), manifestarea auscultatorică fiind cu atît mai evidentă, cu cît stenoza este mai strînsă. De altfel, pentru ca să se manifeste clinic, stenoza arterială trebuie să diminueze calibrul vasului cu 70%. Reducerea cu mai puțin de jumătate din calibru nu are expresie clinică. Valoarea diagnostică a acestui semn clinic trebuie apreciată cu prudență, deoarece există stenoze strînse de arteră renală care nu produc uruitura sistolică descrisă, după cum se pot percepe zgomote anormale în absența stenozei, la bolnavi transplantați normotensivi. După Sagalovski, perceperea acestor semne auscultatorice în perioada postoperatorie imediată indică irigare sanghină bună a grefei renale, iar încetarea bruscă a lor poate însemna începutul rejecției.

Deoarece hipertensiunea arterială face parte obișnuită din tabelul rejecției cronice, diferențierea între cele două entități se face pe baza arteriografiei, executată fie clasic à la Seldinger sau — preferabil — prin substracție digitală. Examenul angiografic se impune mai ales la recipienții deveniți postoperator hipertensivi și care au funcție bună renală.

Subliniem că angiografia intravenoasă cu substracție digitală este o metodă neinvazivă și cu acuratețe diagnostică pînă la 90% din cazuri, mai ales dacă se efectuează clișee biplane, cu expunere alternativă frontală și laterală.

La această categorie de transplantați, rezecția chirurgicală a zonei stenozate, cu refacerea anastomozei în maniera inițială terminoterminală sau prin

Scanned with OKEN Scanner

reimplantarea arterei renale terminolateral în artera iliacă comună, va fi urmată de rezultate excelente, constînd în salvarea rinichiului și normalizarea tensiunii arteriale.

Totuși, unele statistici menționează opinii mai puțin optimiste, cu 25% pierderi ale grefei renale, care nu mai poate fi recuperată prin revascularizare.

Ca alternative chirurgicale corectoare menționăm construcția unui *bypass* care șuntează zona stenozată sau rezecția anastomozei cu refacerea continuității vasculare prin interpunerea unui grefon venos.

În anii recenți se impune cu tot mai multă autoritate metoda inițiată de Grüntzig (1978) sub denumirea de angioplastie percutanată transluminală.

În urma succeselor înregistrate în dilatarea obstrucțiilor arterelor periferice, ulterior și ale coronarelor, metoda a găsit excelent cîmp de aplicare practică în stenozele arteriale ale rinichiului transplantat. Prin artera femurală de partea grefei sau prin femurala opusă se introduce conductorul metalic suplu în sens retrograd, pînă ce depășește zona arterială stenozată. La nevoie, conductorul poate fi avansat prin artera axilară stîngă, aortă, artera iliacă comună și hipogastrică, controlînd prin injectarea substanței de contrast progresarea conductorului și intubarea stenozei arterei renale. Peste acest conductor se avansează cateterul de dilatație, astfel ca balonașul acestuia să fie plasat exact în zona stenozată.

Pentru dilatarea stenozei arteriale renale se folosesc catetere prevăzute cu balonașe lungi de 10 mm, cu diametrul de 3,7—6 mm, care prin umflare cu aer sau mediu de contrast angiografic realizează presiuni de 5—6 atmosfere (12) sau 60 s (11). Cu balonetul dezumflat, se injectează în artera renală 5 000 u.i. heparină, apoi se umflă cateterul și se menține în această poziție 20—30 de secunde. De obicei sînt necesare 2—3 manevre de umflare — dezumflare a balonetului pentru a realiza dilatarea zonei stenozate. Obținerea rezultatului dorit se verifică prin controlul presiunii intraarteriale renale în zona prestenotică și angiografie renală.

Mecanismul prin care acționează dilatația mecanică descrisă constă în disrupția zonei cicatriciale uneori pînă la nivelul adventicei.

Metoda nu este lipsită de complicații între care includem disecțiile parietale, extravazările periarteriale și trombozele, care pot fi urmate de hematurie, scăderea diurezei, febră, alterarea stării generale și, în final, pierderea grefei prin obstrucție acută, operație pe care chirurgul o regretă, dar cu care salvează viața bolnavului.

Proporția rezultatelor bune, traduse prin normalizarea sau ameliorarea hipertensiunii arteriale, cu și fără medicație antihipertensivă, variază de la proporții neînsemnate, pînă la 67—76%. În orice caz, la eficacitate relativ comparabilă cu cea obținută prin reconstrucția chirurgicală arterială, angioplastia transluminală comportă risc mult mai mic pentru bolnav, ceea ce o impune ca metodă preferențială sau cel puțin ca metodă inițială în protocolul terapeutic al acestei complicații. La aceste avantaje trebuie adăugate evitarea anesteziei generale (dilatația se face sub anestezie locală), spitalizarea scurtă, costul redus, dar mai ales mortalitatea nulă și morbiditatea acceptabilă (5—6% din cazuri).

Nu vom omite să urmărim bolnavul vreme îndelungată, chiar dacă rezultatul inițial a fost favorabil, administrînd anticoagulante și antiagregante plachetare, timp de 3—6 luni, even-

Scanned with OKEN Scanner

tual blocante ale canalelor calcice, ca nifedipina sau nitroglicerină.

Experienţa acumulată în ultimii ani pare să o confirme ca metodă de elecţie (11) în tratamentul stenozei arterei renale a grefei, cu succese integrale şi nici o pierdere a rinichiului transplantat.

La cei 27 de bolnavi transplantaţi din lotul nostru, nu am înregistrat nici o stenoză de arteră renală postoperatorie, atît precoce după grefare cît şi în perioada tardivă, pînă la 11 ani de la transplantare. La internare, 4 dintre ei aveau tensiune arterială normală, care a rămas nemodificată şi după transplantarea renală. Restul de 23 de bolnavi aveau grade variabile de hipertensiune arterială, unele cu caracter malign, neinfluenţate de niciun regim medicamentos, nici de hemodializă. La 6 bolnavi, tensiunea arterială s-a normalizat stabil după transplantare, odată cu normalizarea tulburărilor umorale caracteristice insuficienţei renale terminale. La alţi 11 bolnavi, tensiunea arterială s-a normalizat postoperator şi a rămas ca atare atîta vreme cît grefa renală a funcţionat normal. Instalarea rejecţiei cronice ireversibile a însemnat, între altele, pentru aceşti bolnavi, reinstalarea hipertensiunii arteriale. În sfîrşit, 6 bolnavi au rămas hipertensivi imediat după transplantare, deşi rinichiul grefat a funcţionat de la început normal (de fapt, la doi dintre ei cifrele tensionale au scăzut mult după operaţie, dar au rămas superioare celor normale).

Unul dintre aceşti bolnavi a fost nefrectomizat bilateral.

Bolnavul S.N., în vîrstă de 23 de ani, dosar 21430, a fost internat în februarie 1980, în anurie datînd de 8 luni prin insuficienţă renală uremică şi hipertensivă cunoscută din 1977, dată la care a fost inclus în program de dializă cronică.

Doarece suportă din ce în ce mai greu epuraţia extrarenală, a devenit extrem de irascibil, are fenomene de polinevrită la membrele inferioare, care-l împiedică practic să meargă.

Pleacă într-o ţară vecină împreună cu mama lui, posibil donator pentru transplantare renală, unde i se face o nouă fistulă arteriovenoasă Cimino-Brescia, dar i se refuză operaţia.

După investigaţiile de rigoare, testele imunologice arată că ambii au acelaşi grup sanguin (A II Rh+), cu următoarea histotipizare:

Receptor: HLA—A_2; HLA—$A_{30/31}$; HLA—B_{12}; HLA—B_{13}
Donator: HLA—A_{11}; HLA—$A_{30/31}$; HLA—B_{12}; HLA—B_{16}

La incubaţia scurtă, *cross-match*-ul diluat 1/2 şi nediluat este negativ, dar la incubaţie lungă s-a pozitivat slab, atît în diluţie 1/2 cît şi nediluat.

Insistenţele cuplului pentru efectuarea transplantării sînt deosebite, astfel că la 21 februarie 1980 se efectuează grefarea rinichiului stîng al mamei în fosa iliacă dreaptă a fiului ei, potrivit tehnicii standard. Ischemia rece a durat 15 minute, cea caldă 38 de minute. Evoluţia postoperatorie a fost foarte bună, cu diureză de la început mare, între 4 şi 5 litri/24 ore şi azotemia care scade la 83 mg% în decurs de 20 de zile. De la 200/110 mm Hg, tensiunea arterială a scăzut şi s-a stabilizat la 170/100 mmHg. Angiografia selectivă a grefei renale nu a demonstrat leziuni stenozante. După 7 luni de evoluţie favorabilă se instalează rejecţia cronică, ceea ce coincide cu creşterea rapidă a T.A. la cifre foarte mari.

Am efectuat nefrectomia bilaterală în acelaşi timp operator a rinichilor scleroatrofici, prin lombotomii separate, operaţie rămasă fără beneficiu asupra hipertensiunii vasculare. La 15 luni după transplantare, cu diureză mare, dar ineficientă, a fost reintrodus în programul de hemodializă şi

Scanned with OKEN Scanner

a decedat după 27 de luni prin ciroză hepatică decompensată (posibilă toxicitate a Imuranului) și insuficiență cardiacă.

b. *Complicațiile venoase tardive*. Sînt tot așa de rare ca și cele survenind precoce după transplantarea renală, fiind reprezentate de compresiuni ale venei iliace externe, tromboze ale rinichiului grefat și hipertensiunea venoasă a grefei.

Vena iliacă externă poate fi comprimată de polul cranial al rinichiului transplantat, cu deosebire cînd acesta își mărește volumul datorită dilatației obstructive a căilor excretorii sau prin congestia parenchimului provocată de fenomenele de rejecție. Comprimarea venei iliace externe se produce în segmentul cuprins între anastomoza venei renale cu vena iliacă și confluența cu vena hipogastrică, astfel că staza venoasă se repercutează negativ atît asupra circulației rinichiului grefat, cît și asupra circulației de întoarcere a membrului inferior ipsilateral. Cînd tromboza iliacă devine totală, rinichiul grefat este grav amenințat prin extensia trombozei la vena renală, nefromegalia se accentuează, funcțiile rinichiului diminuă și grefa nu mai poate fi salvată. Concomitent, membrul inferior respectiv se edematiază, fiind prezente și alte semne de flegmatia alba dolens.

Tromboza iliacă poate fi favorizată și de deshidratare, vîrsta înaintată și de procesele septice locale, mai ales la pacienții cu anemie accentuată sau tulburări importante de coagulare în perioade dinaintea transplantării. După unele opinii (Vanrentenghem, citat Belzer), tromboza venei renale apare mai frecvent la pacienții tratați cu Ciclosporină, motiv pentru care s-a recomandat ca introducerea acestui antibiotic în regimul imunosupresor să se facă numai în cazurile cu funcție renală stabilizată la parametrii normali.

Hipertensiunea venoasă în rinichiul transplantat se dezvoltă excepțional, fiind observată doar în cazurile în care grefa renală are două vene principale, de mărime relativ egală, dintre care una este anastomozată la vena iliacă, cea de a doua fiind legată.

Am subliniat la capitolul privind tehnica prelevării alogrefei renale că venele mici pot fi legate fără consecințe funcționale ulterioare, dar în caz de duplicitate ambele vene trebuie anastomozate separat. În asemenea situație se va anastomoza întîi artera renală, apoi una din vene, de preferință cea cranială, după care se restabilește circulația clampată. Anastomozarea acesteia din urmă va fi executată astfel cu grefa renală irigată, măsură menită să diminueze prelungirea perioadei de ischemie caldă a grefei.

Complicațiile urinare

a. *Stenozele ureterale tardive*. Se dezvoltă la intervale foarte variabile de timp, de la cîteva luni la cîțiva ani după operația de transplantare renală și sînt provocate aproape în exclusivitate de sufocarea ureterului de către procesul fibrotic retroperitoneal, care — la rîndul lui — a fost favorizat de hemoragia, limforagia sau supurația locală. Belzer (11) afirmă că stenoze ureterale se pot dezvolta și în urma ischemiei vasculare cronice subcritice, ca cele consecutive lezării, în timpul recoltării grefei renale, a ramurii ureterale superioare derivate din artera pielică.

Procesul ureteral obstructiv se produce lent, ceea ce face ca suferința rinichiului grefat să fie progresivă, la început sublinică și compensată pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru o perioadă de timp, prin dilatația căilor de excreție. Ulterior apare durerea locală, exagerată de ingestia lichidă abundentă (ceea ce constituie un veritabil test Whiteaker involuntar !) și treptat se instalează semnele umorale și clinice indicatoare ale diminuării funcției renale.

În mod normal, nici un rinichi transplantat nu trebuie să se piardă în urma stenozelor ureterale, deoarece urmărirea periodică sistematică și permanentă, clinică, biochimică și echografică a bolnavului transplantat va descoperi în timp util această complicație, ceea ce va permite corectarea terapeutică și recuperarea grefei.

Cînd ecografia semnalează dilatația ureteropielică, sugerînd stenoza ureterală, se va efectua urografia intravenoasă sau, după caz, pielografia anterogradă. Aceasta din urmă se realizează prin puncție percutanată și injectarea substanței de contrast în sens descendent, cu vizualizarea radiologică a permeabilității ureterale. Cu acest prilej se va putea instala, dacă situația o cere, nefrostomia pentru decomprimarea cavităților în stază, ceea ce constituie un excelent timp pregătitor pentru intervenția ulterioară.

Urologii mai vechi au fost obișnuiți să reintervină chirurgical și, cu prețul disecției laborioase, nu lipsită de riscuri, să elibereze ureterul gazdei, să-l rezece și să-l anastomozeze termino-terminal cu bazinetul rinichiului transplantat (pieloureterostomie) sau cu ureterul grefat rezecat deasupra stenozei (ureteroureterostomie termino-terminală).

Endourologia modernă ne oferă astăzi alternative nu numai tot așa de eficace, dar mult mai puțin riscante chirurgical. Prin tubul de nefrostomie instalat percutanat se introduce un conductor metalic suplu, care va dirija intubarea ureterului cu sonda-balonet tip Grüntzig. Se plasează balonetul dezumflat la nivelul stenozei ureterale și se procedează la dilatarea stenozei prin umflări și degonflări succesive ale balonetului. Cînd se obține dilatația dorită, obiectivată prin ureterografie descendentă, se plasează un cateter autostatic dublu-J, avînd bucla superioară în bazinet și bucla inferioară în cavitatea vezicală, nefrostomia externă fiind și ea menținută pe loc.

După cîteva zile de drenaj se clampează cateterul de nefrostomie și dacă probele funcționale renale (creatinina plasmatică) și starea clinică sînt favorabile (absența durerii locale și a febrei), nefrostomia poate fi îndepărtată. Pacientul va rămîne cu drenajul intern o perioadă variabilă de timp sub protecție antibiotică, de obicei una-două luni, după care va fi extras pe cale cistoscopică. În general, cateterele autostatice dublu-J sînt foarte bine tolerate. Nu le-am utilizat la bolnavii noștri transplantați, neavînd complicații ureterale obstructive, dar avem în observație bolnavi urologici purtători de cateter Cook de peste 5 ani.

b. *Stricturile uretrale.* Se observă rar la bolnavul transplantat, fiind provocate în primul rînd de cateterul uretro-vezical cu calibru disproporționat de mare pentru calibrul uretrei sau (și) de menținerea îndelungată a acestui cateter. Modificările epiteliului uretral consecutive compresiunii ischemice realizată de sondă, la care se adaugă efectele infecției uretrale sînt cele două mecanisme care conduc la decalibrarea conductului.

Strictura uretrală provocată în acest fel este de obicei unică, cu sediu bulbar, foarte întinsă (5—20 mm lungime) și se manifestă pe plan clinic prin disurie lent progresivă, însoțită de modificări sugestive ale jetului urinar: propulsie slabă, jet filiform, uneori împrăștiat.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul sugerat de această simptomatologie va fi confirmat prin cistouretrografie micțională sau uretroscopie.

Tratamentul trebuie întreprins în timp util, înainte ca staza urinară retrogradă să se repercuteze asupra funcției rinichiului transplantat și constă din secționarea optică a stricturii, urmată de modelarea prin cateter uretro-vezical și întreținerea prin dilatații uretrale periodice.

Pentru prevenirea acestei complicații s-a recomandat ca vezica urinară să fie drenată după transplantare cu sonde care să nu depășească dimensiunea 18 Ch. și care sondă să fie schimbată cu una mult mai mică de îndată ce urina s-a limpezit.

Probabil că rol tot așa important în prevenire îl are scurtarea perioadei de drenaj uretrovezical postoperator, care va putea fi redusă la 2—5 zile prin utilizarea tehnicilor extravezicale de implantare a ureterului grefei renale în vezica receptorului.

În unele cazuri clinice strictura uretrală evoluează mai puțin benign decît am descris mai sus și are consecințe imprevizibile.

Următorul caz ilustrează acest punct de vedere :

Bolnavul C.E., în vîrstă de 26 de ani, dosar 29989, s-a internat în martie 1985 pentru insuficiență renală cronică în stadiul uremic după glomerulonefrită cronică poststreptococică și hipertensiune arterială secundară severă. În luna mai 1983 a fost inclus în program de hemodializă cronică la Spitalul „Carol Davila". A beneficiat remarcabil de epurația extrarenală, dar cifrele foarte ridicate ale tensiunii arteriale nu au fost influențate, motiv pentru care este transferat la noi pentru transplantare. Dintre cei doi părinți care s-au oferit să doneze un rinichi, mama are histocompatibilitate mai bună decît tatăl, astfel :

Receptor : $HLA-A_1$; HLA$-A_2$; $HLA-B_{13}$; HLA$-B_{21}$
Donator : $HLA-A_1$; HLA$-A_9$; $HLA-B_{13}$; HLA$-B_{27}$

Testul anticorpilor citotoxici a rămas negativ, iar grupa sanguină este identică.

Transplantarea s-a efectuat la 6.III.1985, rinichiul stîng al donatorului fiind plasat în fosa iliacă dreaptă a primitorului cu anastomoză directă ureterovezicală. Evoluția postoperatorie a decurs excelent, cu diureză foarte mare, eficace și normalizarea rapidă a constantelor umorale. La 4 luni de la operație, fără nici un motiv aparent, bolnavul acuză polachiurie, urina se tulbură, iar prin meatul uretral extern se scurge o secreție purulentă, din care a crescut Enterobacter. Urografia obiectivează stază moderată la nivelul ureterului grefei renale și stenoză strînsă uretrală medio-bulbară. Prin dilatații succesive se obține calibrarea uretrei și normalizarea jetului urinar. Deoarece infecția urinară este sensibilă în primul rînd la Urovalidin, se administrează acest drog, cu rezultat bun urinar, dar bolnavul dezvoltă fenomene psihotice mari, negativism, chiar agresivitate, cu probe renale normale și nu mai poate fi tratat cu imunosupresoare. Se instalează criza de rejecție acută ireversibilă și bolnavul decedează în comă uremică, nici hemodializa nemafiind posibil de executat.

Asemenea crize de psihoză acută, cu dezorientare, confuzie, agitație psihomotorie, vorbire ininteligibilă au mai fost observate după administrarea de Urovalidin la alți 3 bolnavi operați de adenom de prostată pe cale endouretrală. Suprimarea drogului a dus la remisia promptă a tulburărilor psihice.

Scanned with OKEN Scanner

Infecțiile urinare

Se întîlnesc relativ frecvent la bolnavul transplantat, cu incidență foarte ridicată în primele 3 luni, pînă la 50% din cazuri, după Prat (citat 11), sau chiar 88% (11).

Calea de infectare a grefei este de cele mai multe ori ascendentă, cateterul uretrovezical fiind una din principalele surse de contaminare, dar în alte cazuri colonizarea pielointerstițială se face pe cale hematogenă.

În general, infecțiile urinare ale bolnavului transplantat se manifestă ca bacteriurie asimptomatică sau oligosimptomatică, cu germeni gram-negativi, pe primul loc situîndu-se E. Coli.

În experiența lui Chatterjee, germenii responsabili de infecții ale tractului urinar sînt următorii :

1. Coci gram-pozitivi :
   Streptococus fecalis
   Streptococ Beta-hemolitic
   Stafilococus epidermis
   Stafilococus aureus
2. Germeni gram-negativi :
   E. Coli
   Pseudomonas aeroginosa
   Proteus mirabilis
   Proteus vulgaris
   Klebsiella
   Providentia
   Serratia

Cei mai mulți pacienți din această categorie sînt femei, care acuză jenă moderată la micțiune, polachiurie discretă și urină tulbure. Funcția grefei renale rămîne nemodificată, tratamentul antibiotic țintit se dovedește eficace, dar infecția urinară poate avea caracter recidivant, recăderea fiind favorizată sau precipitată de modificări în sfera genitală.

Bolnava T.M., în vîrstă de 29 de ani, dosar 39978, suferind de glomerulonefrită cronică, forma uremică și hipertensivă, de aproximativ 12 ani, a fost luată în program de dializă cronică în 1988. A făcut un număr limitat de hemodialize, deoarece zona de inserție a șuntului arterio-venos s-a infectat, obligînd la scoaterea acestuia. Al doilea șunt Scriber a funcționat tot defectuos, astfel că a fost necesară stabilirea unei fistule arteriovenoase antebrahiale, care a permis pregătirea bolnavei pentru transplantare. Donatorul voluntar a fost fratele bolnavei.

Ambii au avut grupul sanguin A II/ Rh+ și histocompatibilitate B pe scara Terasaki :

Receptorul : $HLA-A_{10}$; $HLA-X_1$; $HLA-B_{14}$; $HLA-B_{18}$
Donatorul : $HLA-A_{10}$; $HLA-X_1$; $HLA-B_{14}$; $HLA-B_{18}$

Cross-match-ul a rămas negativ în toate variantele.

Transplantarea s-a efectuat la 7 decembrie 1988, rinichiul stîng al fratelui fiind plasat în fosa iliacă dreaptă a sorei, cu anastomoză uretero-vezicală directă. Evoluția postoperatorie a fost deosebit de favorabilă, cu diureză mare și eficace și normalizarea rapidă a retenției azotate. Doar tensiunea arterială a scăzut lent, de la 230/115 mmHg stabilizîndu-se în jurul a 160/95 mmHg.

La sfîrșitul primului an de la transplantare acuză fenomene vezicale, urina se tulbură, iar urocultura, pînă acum sterilă la toate controalele, devine pozitivă la E. Coli, sensibil la antibioticele uzuale, inclusiv la Negram, Septrin și Nitrofurantoin. A fost tratată cu Gentamicină timp de 6 zile, urmată de Negram 3 săptămîni. Simptomatologia clinică s-a amendat prompt, urina s-a limpezit, dar urocultura a rămas infectată timp de 3 luni, după care a redevenit sterilă. În tot acest interval de timp grefa renală nu a fost cu nimic influențată, funcționînd perfect normal, iar tratamentul imunosupresor a rămas neschimbat.

După alt an de evoluție favorabilă, pacienta rămîne însărcinată și, la cerere, i se golește cavitatea uterină

Scanned with OKEN Scanner

La 10 zile după această intervenție ginecologică acuză dureri hipogastrice la micțiune, urinează des și urina se tulbură. În mod surprinzător, prima urocultură a rămas sterilă. Toate probele funcționale renale sînt normale, grefa renală are funcție excelentă, iar tomografia computerizată nu-i decelează nici o modificare.

Manifestarea clinică cea mai gravă a infecțiilor bolnavului cu transplant renal este consecutivă septicemiei, care se întîlnește cu frecvență relativ ridicată, între 26 și 38%, fiind grevată de mortalitate importantă (35—37%). Raportînd la momentul transplantării, septicemiile se dezvoltă mai ales între săptămînile a treia și a șasea, deci în perioada în care dozele de imunosupresoare sînt încă ridicate.

Cauzele care-i favorizează apariția sînt criza de rejecție și fistulele urinare.

Poarta de intrare a germenilor care colonizează sîngele este cel mai des urinară (30%), pulmonară (15%), plagă operatorie (25%), dar în 30% din cazuri rămîne necunoscută. După Chatterjee, septicemiile cu cea mai mare mortalitate sînt cele consecutive infecțiilor pulmonare (40—60%), în timp ce infecțiile urinare și supurațiile plăgii operatorii provoacă septicemii mortale în proporție mai redusă, de 4—12%.

Germenii responsabili sînt de obicei E. Coli, Pseudomonas aeroginosa, Stafilococul, Enterobacter și rar micoze, Serratia sau Listeria.

Semnele clinice ale septicemiei la bolnavul transplantat nu sînt deosebite de ceea ce cunoaștem din practica obișnuită: febră, frisoane, stare de rău, confuzie, tahicardie, polipnee și, după caz, semne de șoc (hipotensiune, sudori reci etc.).

Determinarea agentului cauzal prin hemocultură, urocultură, culturi din plaga operatorie nu întîmpină de obicei dificultăți. Mai dificilă este izolarea germenului în caz de infecție pulmonară, cînd devin necesare brushing-ul bronșic, aspirația traheală sau chiar puncția-biopsie a parenchimului pulmonar.

Monitorizarea bacteriologică de rutină a pacienților candidați la infecții, preferabil a tuturor transplantaților în primele 2—3 săptămîni după transplantare, dar mai ales a celor cu fistule urinare, plăgi umede, crize de rejecție, va permite tratamentul profilactic, mult mai eficace decît cel curativ.

Odată diagnosticată, starea septicemică va fi tratată de maximă urgență, fără să așteptăm indicațiile bacteriologice, conducîndu-ne după principiile cunoscute:

a. antibioterapie intravenoasă asociată, inițial prezumptivă, ulterior țintită;

b. reechilibrarea hidroelectrolitică, eventual deșocare (dopamină);

c. oxigenoterapie.

Referindu-ne la pielonefrita acută bacteriană în general, reamintim că primul episod infecțios dacă nu este tratat deloc sau tratamentul este incorect (antibiotic ineficace, doze insuficiente, durată scurtă de administrare) poate antrena distrugerea a 30% din parenchimul renal. În condițiile imunosupresiei medicamentoase, pielonefrita acută la bolnavul transplantat poate avea consecințe și mai severe, așa cum ilustrează cazul următor.

Bolnava T.I., în vîrstă de 23 de ani, dosar 21610, s-a internat la 4.III.1980 pentru insuficiență renală cronică după glomerulonefrită cronică difuză membranoproliferativă diagnosticată histologic. La internare pacienta este hipertensivă, are diureza conservată, dar ineficace epurator și prezintă menometroragii importante.

Deoarece nu poate fi dializată în program cronic, mama se oferă să-i doneze un rinichi.

Scanned with OKEN Scanner

Histocompatibilitatea C pe scara Terasaki, *cross-match*-ul negativ.

Primitor: $HLA-A_{21}$; $HLA-A_{11}$; $HLA-B_{12}$; $HLA-B_{35}$
Donator: $HLA-A_{21}$; $HLA-A_{11}$; $HLA-B_{35}$; $HLA-B_{18}$

Transplantarea s-a efectuat, conform tehnicii devenită clasică, la 27.III.1980, cu evoluție de la început foarte bună din toate punctele de vedere (ischemia rece a durat 25 de minute, cea caldă 30 de minute). Urocultura efectuată la scoaterea cateterului a demonstrat însă urocultură pozitivă pentru Enterobacter, cu sterilizare în decurs de 32 de zile prin tratament cu biseptol. A părăsit spitalul la 13 mai, vindecată, cu creatinina plasmatică 1,2 mg%, diureză 2 litri/24 de ore (15 g uree/litru) și tratament imunosupresor în doze modeste (Imuran 100 mg, prednison 20 mg/zi). Locuind în provincie, a venit sporadic pentru controlul de rutină și nici nu știm precis cum a urmat tratamentul imunosupresor. Cert este că la sfîrșitul primului an de la transplantare a început ceea ce am considerat rejet cronic. S-a reinternat la 6 mai 1981, cu cefalee, dispnee de efort, urina tulbure și hematurică, febrilă. Diureza în 24 de ore se cifrează la aproximativ 400 ml, iar tensiunea arterială oscilează în jurul a 200/120 mmHg, neinfluențată de tratamentul hipotensiv. Angiografia selectivă a rinichiului transplantat nu evidențiază stenoza arterei renale și nici modificări vasculare intrarenale. Deoarece tabloul hematologic arată modificări grave de pancitopenie (leucocite 700/mm^3 trombocite 52 000/mm^3, Hb 3,35 g%, Ht 10%), se suprimă tratamentul imunosupresor și se începe dializa cronică. Sub administrarea combinată de penicilină și colimicină febra scade, dar atît urocultura, cît și hemocultura rămîn pozitive la Enterobacter. Decedează într-un tablou dramatic de convulsii generalizate și hipertermie (40°C).

Protocolul necropsic menționează: glomerulonefrită cronică scleroatrofică bilaterală. Rinichiul transplantat cu reacție masivă de rejecție. Hemotorax, hemopericard, dilatație cardiacă stîngă, edem pulmonar, leziuni distrofice în organele parenchimatoase, splină infecțioasă.

Am crezut inițial că, în acest caz, începutul sfîrșitului a fost marcat de rejetul cronic care ar fi început în luna februarie 1981. A rezultat însă că declinul stării generale a fost marcat de febră, tulburarea urinii, oligurie și alterarea stării generale. Angiografia normală a grefei renale, hemocultura persistent pozitivă și sindromul infecțios ne permit să formulăm mai curînd diagnosticul de septicemie cu Enterobacter, declanșată imediat după transplantare și agravată de tratamentul imunosupresor.

În alt caz clinic, infecția urinară cu Enterobacter a evoluat tot trenant, dar fără a influența negativ funcția rinichiului transplantat sau starea generală.

Bolnavul A.S., în vîrstă de 15 ani, dosar 38039, s-a internat la 2 septembrie 1987 cu stare uremică prin pielonefrită cronică pe rinichi unic chirurgical. În perioada primei copilării a fost investigat pentru repetate episoade de infecție urinară, stabilindu-se diagnosticul de reflux vezico-ureteral primitiv bilateral. A suferit 4 intervenții chirurgicale, succesiv pe ambele părți, pentru corectarea refluxului, dar la vîrsta de 12 ani a fost necesară nefrectomia dreaptă. La 5 luni de la ultima operație antireflux pe partea rinichiului unic stîng (1983), bolnavul acuză dureri violente de tip colică nefretică, diureza se reduce la nivel de oligoanurie, face febră și frison, ureea sanguină depășește 100 mg%. În urină s-au dezvoltat B. Proteus.

Scanned with OKEN Scanner

După 3 zile de tratament intensiv elimină un calcul de acid uric, urina se sterilizează și totul reintră în normal, cu excepția azotemiei care se stabilizează în jurul a 60—70 mg%. În următorii 4 ani a mai avut un singur episod de infecție urinară cu manifestări de tip pielonefrită acută stîngă. Treptat, insuficiența renală a progresat, s-au adăugat acidoză metabolică, anemie și hipertensiune arterială rezistentă la tratament. Toleranța clinică este însă remarcabilă.

La noi se prezintă cu stare generală bună, cord globulos, compensat clinic, hiperetensiune arterială, poliurie fixă și urocultură sterilă. Rinichiul unic stîng are volumul moderat micșorat (10/4 cm la echografie), ureea sanguină este 174 mg%, creatinina plasmatică 5,6 mg%.

Deoarece pacientul nu poate fi luat în program de dializă cronică, iar hipertensiunea arterială a devenit amenințătoare (200/150 mmHg), la cererea mamei care se oferă ca donator, se fac pregătirile necesare transplantării renale.

Compatibilitatea a fost C pe scara Terasaki :

Receptor : *HLA—A*$_2$; HLA—A$_{11}$; *HLA—B*$_5$; *HLA—C*$_{w4}$
Donator : *HLA—A*$_2$; HLA—A$_1$; *HLA—B*$_5$; *HLA—C*$_{w4}$; HLA—B$_{12}$ (44)

Grupa sanguină este identică, *cross-match*-ul negativ în toate variantele (diluat, nediluat, incubare scurtă și lungă). În plus, testele imunologice demonstrează o stare de imunosupresie (scăderea procentuală a limfocitelor T *helper*) creșterea procentuală a limfocitelor T supresor (citotoxic), fie datorită bolii de bază, posibil (?) postterapeutică.

Transplantarea renală a fost efectuată la 3 noiembrie 1987 (rinichiul stîng al mamei în fosa iliacă dreaptă a fiului) și a decurs în condiții foarte bune, cu ischemie rece de 14 minute și ischemie caldă 35 minute. Datorită funcționării normale a grefei renale, în decurs de 10 zile sindromul biochimic hiperazotemic s-a normalizat, dar hipertensiunea arterială nu a fost influențată decît după multă vreme, stabilindu-se la cifre normale abia în ianuarie 1988 la 14 luni de la transplantare.

În prezent bolnavul are 4 ani de la transplantare și se prezintă cu stare generală excelentă, tensiunea arterială, probe funcționale renale normale, urocultură sterilă.

Dacă la aceste cazuri adăugăm bolnavul P.D., cu fistula vezicală și infecția cu enterobacter, care a fost descris la capitolul fistulelor urinare posttransplantare și bolnava L.R., infectată urinar cu E. Coli care nu a modificat funcția rinichiului grefat, rezultă că în seria noastră de bolnavi, sediul cel mai frecvent al infecțiilor după operația de transplantare renală, a fost aparatul urinar.

Din punct de vedere clinic, infecțiile urinare ale acestor bolnavi s-au manifestat foarte variat, de la simpla urocultură pozitivă și asimptomatică, pînă la bacteriemie.

Cu evoluție controlabilă prin tratament s-au dovedit infecțiile urinare contractate în perioada posttransplantare, la bolnavii a căror grefă a funcționat normal și care preoperator au avut urocultura sterilă.

Bolnavii cu antecedente de pielonefrită cronică înainte de transplantare sau cei la care insuficiența terminală a fost cauzată de o afecțiune urinară suprainfectată (exemplu pielonefrita de reflux), ca și bolnavii la care infecția urinară s-a instalat în perioade de declin funcțional al grefei, au evoluat defavorabil, au răspuns imperfect la tratamentul antibiotic și s-au complicat cu infecții septicemice.

Dacă la bolnava P.I. suscitată, septicemia s-a dezvoltat pe fondul depresiunii medulare și rejecției cronice,

Scanned with OKEN Scanner

reversul este de asemenea posibil, în sensul că infecția urinară poate declanșa criza de rejecție (așa cum afirmă Byrd, citat de Cohen,) (13).

La bolnavii transplantați, ca de altfel la toți bolnavii urologici, factorul cel mai important în colonizarea bacteriană a tractului urinar s-a dovedit cateterul uretro-vezical. Am expus atitudinea recomandată față de acest cateter, pentru a reduce riscul infecțiilor ascendente (reducerea la maximum a perioadei de cateterizare, drenaj închis etc.). Pe lîngă măsurile de prevenire deja amintite, foarte eficace s-a dovedit administrarea îndelungată de septrin, după scoaterea cateterului. Astfel, Talkoff-Dubin (citat 13) a propus ca bolnavilor transplantați să se dea seara la culcare o doză de Cotrimoxazol timp de 4 luni!

În cadrul infecțiilor bacteriene după transplantarea renală, infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* ocupă un loc aparte și impune atenție specială. Incidența tuberculozei la bolnavii cu grefă de rinichi variază mult de la o statistică la alta, dar poate ajunge pînă la incidența de 5% la receptorii cu antecedente bacilare înaintea transplantării sau la cei transplantați care trăiesc în condiții crescute de risc (coabitează cu un bolnav cu tuberculoză activă cunoscută sau ignorată, devin vulnerabili prin denutriție sau maladii anergizante). În comparație cu cazurile obișnuite, tuberculoza transplantaților evoluează deseori atipic, poate avea mers defavorabil și este grevată de mortalitate ridicată.

Explicația acestor particularități evolutive rezidă probabil în imunosupresia obținută prin droguri, necesară protecției grefei renale, posibil și altor factori (nutriție inadecvată etc).

Unul din bolnavii noștri transplantați, care a evoluat deosebit de favoravil timp de 10 ani, a dezvoltat relativ recent un abces cerebral tuberculos, care a fost rezolvat chirurgical.

Bolnavul T.M. în vîrstă de 18 ani, dosar 21931, s-a internat la 13 mai 1980 cu nefropatie glomerulară cronică după purpură reumatoidă Henoch-Schönlein. De 12 luni este total anuric și face hemodializă periodică prin fistulă arterio-venoasă antebrahială la Spitalul Carol Davila (3 dialize pe săptămînă). Se prezintă cu stare generală relativ bună, hipertensiunea arterială (200/90 mmHg), fără leziuni pleuropulmonare, cu examenele bacteriologice uzuale negative (urină, secreții nas, faringe etc.), fiind apreciat apt pentru transplantarea renală.

Donatorul a fost mama lui, în vîrstă de 42 de ani.

Histocompatibilitatea cuplului, cu același grup sanguin A II Rh negativ, a avut următoarea configurație:

Receptor: HLA—A_2; *HLA*—A_{11}; *HLA*—B_{18}; HLA—B_{35}; HLA—C_{W4}
Donator: HZA—A_3; *HLA*—A_{11}; HLA—B_{12}; *HLA*—B_{18}

În ziua de 15 mai 1980 s-a prelevat rinichiul stîng de la mamă și s-a grefat în fosa iliacă dreaptă a fiului, pe vasele iliace, cu anastomoză uretero-vezicală directă. A evoluat deosebit de favorabil, atît imediat după operație cît și tardiv, părăsind spitalul în luna iulie complet vindecat, cu tensiunea arterială normalizată, creatinina 1,3 mg%. În luna noiembrie acuză cefalee, face febră și are scaune diareice timp de două săptămîni. Hemoculturile repetate au fost pozitive pentru Yerisinia enterocolitica. Cu acest prilej, ancheta epidemiologică a stabilit că și tatăl pacientului avea teste serologice pozitive pentru aglutinine anti-yersinia. În cursul acestui episod enteral, probele funcționale renale au rămas normale. S-a prezentat la control în mod regulat în decursul următorilor ani, fără nici o suferință, desfășurînd o activitate normală (croitor) cu respectarea schemei de tratament imunosupresor (imuran 50 mg/zi, Supercortisol 10 mg/zi). În anul 1985 acuză

Scanned with OKEN Scanner

dureri pe fața externă coapsa dreaptă, urmate de erupție zona Zoster, care dispare în scurt timp. Rămîne asimptomatic și activ pînă în martie 1988, cînd dezvoltă proces congestiv pulmonar, baza stîngă, cu reacție pleurală. Deși nu sînt semne indicative de tuberculoză, în acord cu specialiștii ftiziologi (prof. Bercea), bolnavul este tratat cu gentamicină și vibramicină, ceea ce duce la retrocedarea fenomenelor clinice. Se reinternează de urgență la 15 aprilie, același an, cu dureri de cap atroce, vărsături, crize convulsive de tip jacksonian și hemipareză stîngă. Investigațiile specifice (E.E.G., scintigrafie cerebrală, tomografia computerizată) și consultul neurochirurgical conchid pentru suspiciunea de abces cerebral sau tumoare cerebrală.

Intervenția chirurgicală efectuată la 28 aprilie 1988 (dr. Ciurea) evidențiază abces cerebral. Din puroiul recoltat s-au dezvoltat numeroși bacili acido-alcoolo-rezistenți. Recuperarea clinică a decurs spectacular și, deși ureea sanguină a crescut la 70 mg% creatinina plasmatică a rămas nemodificată la 1,3 mg%. A urmat tratament complex tuberculostatic la Sanatoriul Moroieni, cu recuperarea funcțională și clinică integrală (în total 16 luni de tratament specific antituberculos cu Hidrazidă, Etambutol și Rifadin și alte două luni numai cu Hidrazidă). În luna martie 1990, creatinina plasmatică este 0,9 mg%, dar din luna iunie, deși starea generală se menține excelentă se constată declinul moderat al funcției rinichiului grefat: creatinina plasmatică 2,3 mg%, ureea sanguină 79 mg%. La 25 ianuarie 1991 se prezintă pentru control, cu ureea sanguină 80 mg%, creatinina plasmatică 2 mg%, diureză 2 l/24 ore, T.A. 160/100 mmHg. Continuă să lucreze, cu același tratament imunosupresor, completat cu Propranolol, Hipopresol și Furantril. După 10 ani de evoluție normală, grefa renală dă primele semne discrete, dar sugestive de rejecție, al cărui ritm de progresiune rămîne de supravegheat.

Apreciem că pleurezia care a precedat abcesul cerebral tuberculos a avut aceeași etiologie, care nu s-a evidențiat nici bacteriologic, nici radiologic și că aceste complicații infecțioase au fost favorizate de condițiile de viață ale pacientului, tînăr, necăsătorit, făcînd parte dintr-o familie cu venituri limitate și nivel modest de trai.

În afara infecțiilor mai des semnalate la bolnavii transplantați, în care etiologia este dominată de germenii oportuniști care — în condițiile imunosupresiei — devin agresivi *(Stafilococus aureus, E. Coli)*, și care invadează cu deosebire plaga operatorie și tractul urinar, există și infecții cu germeni relativ rar întîlniți, respectiv : bacterii (*listeria monocitogenes, nocardia, clostridium difficile colitis*, micobacterii), virusuri DNA (virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr, virusul hepatitei B, hepatita non A — non B, papavirusul, papilomavirus, adenovirus), virusuri RNA (virusul influentzei A, virusul influentzei B, parainfluența, virusul sincițial respirator, virusul picorn), germeni patogeni speciali *(Pneumocistis carinii pneumonia, Legionella pneumophila)*, infecții cu protozoare *(Leishmania donovanii, toxoplasma, Giardia lamblia)*, helmintiaze *(Stronyloides stercoralis, Schistosoma)* și infecțiile fungice *(Aspergiullus, Candida, histoplasma*, coccidioidoza, *criptococcus*).

Ne vom opri asupra următorului caz de infecție urinară micotică survenind după transplantarea renală, celelalte infecții fiind detaliate în alt capitol.

Bolnavul P.M., în vîrstă de 26 de ani, dosar 27060, s-a internat în ianuarie 1983 pentru glomerulo-nefrită cronică primitivă în stadiul de uremie ireversibilă și hipertensiune arterială grad IV. Debutul clinic a fost cu semne de

Scanned with OKEN Scanner

encefalopatie hipertensivă în 1982, fiind acceptat în programul nostru de dializă, ca potențial candidat pentru transplantarea renală. Starea generală, inițial precară, s-a ameliorat relativ repede prin hemodializă, dar infecția febrilă cu Stafilococ alfa-hemolitic la nivelul șuntului Scribner a impus extragerea acestuia. Dializa a fost efectuată în continuare prin cateter inserat percutanat în vena iliacă. Un nou episod febril persistent se dovedește provocat de acest cateter, care a întreținut hemocultura pozitivă la B. Piocianic de la 31.XII.1982 pînă la 25 ianuarie 1983. Tratamentul cu Monaspor 2 g/zi și extragerea acestui cateter au permis sterilizarea hemoculturilor și dispariția febrei. Histocompatibilitatea între el și tatăl lui, care i-a donat rinichiul stîng, a fost cea dominantă în grupul nostru de bolnavi, respectiv D (50%):

Receptor: $HLA-A_1$; $HLA-A_2$; $HLA-B_8$; $HLA-B_{35}$
(1—8) (2—35)
Donator: $HLA-A_1$; $HLA-A_0$; $HLA-B_{35}$ (1—8) (11—5)

Ambii aveau grupul sanguin O I, iar testul de hipersensibilizare leucocitară a rămas negativ.

Transplantarea renală s-a efectuat la 28.I.1983, în maniera devenită clasică, timpul de ischemie rece fiind 36 de minute și de ischemie caldă 48 de minute. Evoluția postoperatorie imediată a fost deosebit de bună, cu diureză aproape 10 litri/24 ore în prima zi și cu oscilații între 2 și 6 litri/zi în următoarele 3 săptămîni, astfel că la începutul lunii februarie fostul uremic avea tensiunea arterială normală, creatinina plasmatică 1,3 mg%, cu stare generală excelentă, sub imunosupresie moderată (Prednison 35 mg/zi, Imuran 120 mg/zi). Brusc, la 28 februarie face febră mare, dureri la nivelul grefei renale, diureza scade la 1 200 ml/24 de ore, ureea sanguină crește la 213 ml%, creatinina plasmatică la 2,6%. Urocultura, pînă acum sterilă, a devenit pozitivă la *Candida albicans*. Sub tratament cu Ancotil, fenomenele clinice și bioumorale s-au normalizat, ceea ce a permis pacientului să își reia activitatea normală. Tot brusc, fără prodrom, la 15.XI.1985 acuză dureri la nivelul rinichiului grefat, diureza scade pînă la suprimare, temperatura crește la 39 de grade și ureea sanguină la 300 mg%. Se internează de urgență și, în timpul investigațiilor, elimină un calcul de acid uric, fără ca durerile de tip colică nefretică să scadă în intensitate, deși diureza s-a ameliorat mult, temperatura s-a normalizat, ca și ureea sanguină. Examenul tomodensimetric a arătat un calcul în joncțiunea pieloureterală a rinichiului grefat, parțial obstructiv, cu hidronefroză secundară de gradul al II-lea. S-a intervenit chirurgical la 6.XII.1985, utilizînd aceeași cale de abord extraperitoneal ca la transplantarea rinichiului, extrăgîndu-se calculul prin pielotomie, cu evoluție postoperatorie simplă și normalizarea constantă a probelor funcționale renale.

În următorii doi ani a dus viață normală din toate punctele de vedere pentru ca, la 7 aprilie 1987, febra să crească din nou la 39°C, însoțită de dureri abdominale și micțiuni dificile. Examenul clinic și uretrocistoscopia nu depistează cauza disuriei, care, de altfel, s-a amendat după examenul endoscopic, creatinina plasmatică și ureea sanguină sînt normale, dar pentru apariția unui herpes labial și pentru cefaleea care s-a instalat în cursul acestei spitalizări, bolnavul a fost transferat la spitalul de boli contagioase Colentina. Ulterior semnele de meningită s-au accentuat, starea septică nu a putut fi stăpînită și bolnavul decedează cu semne clinice de meningoencefalită. Inițial s-a presupus etiologia bacilară a acesteia (în antecedente bolnavul a avut pleurezie serofibrinoasă tratată cu tuberculosta-

Scanned with OKEN Scanner

tice) dar examenul bacteriologic din probele relevate la necropsie au precizat etiologia micotică *(Candida albicans)*.

Rezumînd această observaţie clinică rezultă că, în decursul celor 4 ani, rinichiul grefat a funcţionat perfect normal, fără nici un semn de respingere imunologică, dar evoluţia, în ansamblul ei, a fost marcată de fenomenele infecţioase, în care s-au succedat, rînd pe rînd, germeni gram pozitivi, gram negativi şi fungi.

Se confirmă astfel, încă o dată, că riscul major al transplantaţilor renali, în afara problemelor imunologice, îl reprezintă complicaţiile infecţioase şi totodată prima cauză de febră (74% din episoadele febrile, după Cohen) (13).

Desigur că nu toţi transplantaţii renali fac complicaţii infecţioase. Mai predispuşi sînt cei peste 40 de ani, cei care au evoluat vreme îndelungată înaintea transplantării cu insuficienţă renală, bolnavii denutriţi, anemici, cu tulburări metabolice (diabet, hipercalcemie) şi, bineînţeles, cei la care se utilizează doze ridicate de imunosupresoare, impuse de histocompatibilitatea slabă între recipient şi donator (Chatterjee, 14).

S-au descris, pentru orientarea diagnostică, trei perioade postoperatorii în care complicaţiile infecţioase se manifestă cu oarecare dominantă etiologică, astfel : în prima perioadă (0—6 săptămîni după transplantare), complicaţiile aparţin mai ales actului chirurgical, fiind provocate de Stafilococul auriu şi grupul gram-negativilor coliformi ; în etapa a doua predomină oportuniştii clasici (Pneumocistis pneumonia, criptococoza, listerioza, tuberculoza), iar în a treia infecţiile contractate în mediul bolnavului transplantat : pneumonia, influenţa etc. (14).

Rămînînd pe terenul nostru chirurgical, prioritate maximă vor avea măsurile de prevenire a acestor infecţii. Aceste măsuri au fost deja descrise şi comportă — în primul rînd — eradicarea preoperatorie a tuturor surselor de infecţie preexistente, aducerea pe masa de operaţie a unui bolnav cît mai echilibrat metabolic şi volemic, corectarea leucopeniei şi, nu în ultimul rînd, administrarea preventivă, chiar în timpul inducţiei anestezice pentru transplantare, a unei doze mari de antibiotic cu spectru larg (1,5 mg/kg gentamicină i.v., 2 g oxacilină sau ampicilină).

În acest mod, mortalitatea de aproximativ 60—80% provocată de infecţii la bolnavii transplantaţi a scăzut dramatic, iar infecţia plăgii operatorii s-a redus de la 25% la 20% (14).

Cu riscul repetării, reamintim că, între aceste complicaţii, infecţiile urinare deţin cea mai mare proporţie, între 61% pînă la 88% (cum de altfel a reieşit şi din analiza cazurilor noastre). Ele au mecanism patogenic predominant ascendent, sînt favorizate de hipertensiunea arterială, diabet zaharat, gută, maladia lupică şi hipercalcemie şi pot fi efectiv prevenite prin măsurile adecvate urologice descrise.

Odată declanşate, infecţiile urinare vor fi tratate potrivit sensibilităţii antibiotice a fenomenului cauzal. Bine tolerate în administrare îndelungată sînt nitrofurantoinul, acidul nalidixic şi cotrimoxazol.

De pildă, schema de tratament pentru prevenirea recidivei de infecţie urinară prevede cîte o tabletă de Septrin zilnic, timp de 4 pînă la 6 luni, care are şi activitate bună pe flora intestinală, activitate cu atît mai necesară cu cît granulocitele bolnavului sînt mai scăzute.

Nu trebuie omisă nici prevenirea infecţiilor fungice, care poate fi realizată cu Nystatin, 5 mU/zi sau — după cum propune Belzer — cu Amfotericină B, cîte 100 mg oral la fiecare 6 ore.

Vom reţine, de asemenea, că septicemia, cea mai gravă complicaţie

Scanned with OKEN Scanner

infecţioasă a bolnavului transplantat, are ca punct de plecare infecţiile tractului urinar în 30% din cazuri!

Desigur că profilaxia oarbă este cel puţin criticabilă, dacă nu condamnabilă, dar în cazul febrei la bolnavul transplantat, cu suspiciune clinică de complicaţie infecţioasă, aşteptarea antibiogramei ar fi o eroare cu consecinţe incalculabile pentru viitorul grefei renale.

Vom începe deci imediat tratamentul antibiotic, bazîndu-ne pe ipoteza germenului cauzal prezumptiv şi pe datele statistice care conchid (Cohen) că 50% din infecţiile transplantului renal sînt cauzate de viruşi, 30% de bacterii, 5% de fungi şi că 15% sînt polimicrobiene.

Litiaza rinichiului transplantat

Se întîlneşte cu frecvenţă variabilă, fiind de obicei rară. Astfel, Belzer (11) menţionează că Cho a observat 9 cazuri la 544 de bolnavi transplantaţi, Longhlin 2 la 718 pacienţi, Motayne 7 la 112 şi Hulbert 4 din 750. În statistica noastră am semnalat un singur bolnav (3,7%), care a fost operat la 3 ani după transplantare pentru calcul pieloureteral de acid uric şi care a decedat după încă un an prin septicemie micotică.

Calculii se dezvoltă în cavităţile grefei renale sau în vezica urinară, geneza lor fiind favorizată de tulburările metabolice cu rol în litogeneză (hiperparatiroidism secundar persistent) după efectuarea transplantului renal, oxaloză, sindrom Albright, infecţie urinară cronică, reflux vezicoureteral, implantarea ureterului grefei în conduct ileal. Alţi calculi se dezvoltă pe firele nerezorbabile utilizate pentru anastomoza ureterală sau închiderea cistotomiei.

Manifestările clinice sînt mai puţin zgomotoase decît la bolnavii liziazici obişnuiţi, iar colica nefretică poate lipsi cu desăvîrşire, din cauza denervării chirurgicale a grefei renale (Reinberg, 13). Nici nefralgia nu are caracteristicile cu care ne-a obişnuit litiaza renală ortotopică (sediu, iradiere, fenomene asociate), ci se manifestă mai curînd ca durere abdominală difuză sau chiar îmbracă aspectul clinic al crizei de rejecţie (febră, tensiune locală, oligurie, declin funcţional al grefei).

Toate publicaţiile chirurgicale subliniază dificultăţile tehnice ale litotomiei pe rinichiul grefat, din cauza multiplelor aderenţe peripielorenale, riscului de lezare a anastomozelor vasculare şi vecinătăţii neojoncţiunii ureterovezicale.

Cazul nostru în care am efectuat pielotomia a prezentat aceste dificultăţi, dar fiind vorba de rinichiul stîng al donatorului plasat în fosa iliacă dreaptă a primitorului, bazinetul era situat anterior şi a putut fi abordat direct, fără a fi nevoiţi să disecăm pedicolul vascular.

Ca alternative chirurgiei deschise actualmente se preferă litotriţia extracorporeală sau nefrolithotomia percutanată, cu avantaje incontestabile, între care situaţia superficială a rinichiului şi controlul ecografic sau vizual direct al manevrelor endocavitare sînt de reţinut. Reinberg (15) recomandă ca, după extragerea calculului, rinichiul să fie drenat prin nefrostomie percutanată, dar şi drenajul intern pielo-vezical cu cateter dublu-J poate asigura liniştea postoperatorie.

La bolnavul nostru nu am drenat bazinetul în nici un fel şi evoluţia a fost foarte bună.

O contribuţie recentă la problema litiazei urinare după transplantarea renală a avut-o Caldwell (18), care estimează că frecvenţa acestei forme de litiază se cifrează sub 1%, cauzele apariţiei calculilor fiind hi-

Scanned with OKEN Scanner

percalcemia consecutivă hiperparatiroidismului terțiar și infecția urinară. Acest autor a analizat dosarele a 1 600 pacienți transplantați, găsind că 7 dintre ei au dezvoltat lintiază, 2 fiind operați chirurgical, 2 prin pielolithotomie percutanată, 2 prin litotriție extracorporeală și ultimul tratat conservator. El conchide că litotriția extracorporeală nu reușește localizarea precisă a calculului, pentru fragmentare, în unele cazuri, dar că rămîne totuși metoda terapeutică de elecție, comparativ cu chirurgia deschisă, grevată de importante riscuri intraoperatorii.

Refluxul vezico-ureteral

La pacientul cu rinichi grefat refluxul vezico-ureteral poate fi preexistent operației de transplantare, avînd drept sediu propriul aparat excretor supravezical al receptorului sau este reflux nou apărut, interesînd aparatul excretor al grefei renale.

Refluxul din prima categorie este cauză de insuficiență renală terminală urologică la 5% din copiii care necesită transplantare renală (15) și nu dispare spontan după efectuarea transplantării. Dimpotrivă, se poate agrava, provoacă repetate crize de infecție urinară și impune reimplantarea antireflux, pentru a preveni degradarea funcțională a grefei renale. Cu indicație foarte rară, acest reflux va putea fi rezolvat prin ablația rinichilor compromiși ai receptorului.

Refluxul *de novo* are incidență reală greu de apreciat, deoarece statisticile consultate îl menționează cu frecvență între 1% și 44%! Aici intervine probabil și perseverența cu care a fost căutat prin cistografie retrogradă la bolnavii transplantați care dezvoltă infecții urinare. Ca mecanism de producere recunoaște în primul rînd defectele tehnicii chirurgicale de reimplantare ureterovezicală, dar și leziunile histologice consecutive rejecției locale. S-a menționat și posibilitatea refluxului pasager care însoțește criza acută de rejecție renală și care dispare după reversarea terapeutică a acesteia.

Raportat la momentul transplantării renale, refluxul se poate instala în primele 3—4 luni postoperatorii, dar frecvența tinde să crească cu trecerea timpului, fiind mai ales întîlnit după primul an de la transplantare.

În comparație cu refluxul vezico-uretero-pielic obișnuit, care poate fi deseori bine tolerat vreme îndelungată și care provoacă pielonefrită la 14% dintre pacienți, refluxul vezico-ureteral în grefă este mai agresiv, avînd repercusiuni nefavorabile pe două planuri: prin favorizarea pielonefritei recidivante, cu manifestări clinice în proporție mult mai ridicată, mergînd pînă la 82% din cazuri și degradarea funcțională a grefei renale la 48% din cazuri, în comparație cu 16% la transplantații fără reflux (15).

Deoarece tulburările de contracție ale detrusorului pot contribui semnificativ la instalarea refluxului vezico-ureteral după transplantare, este bine ca, înainte de a decide operația antireflux, să se efectueze investigații pentru depistarea dissinergiilor vezicii urinare, respectiv studiul urodinamic prin cistomanometrie. Aceleași tulburări de contracție vezicală pot contribui și la eșecul operațiilor antireflux.

Vor fi combătute prin medicație miorelaxantă anticolinergică, iar în cazurile extreme, se poate recurge la enterocistoplastie de mărire. Am subliniat la locul potrivit necesitatea depistării, eventual a corectării lor prealabile, a acestor malformații funcționale la receptorul potențial de grefă renală.

Scanned with OKEN Scanner

Impotența sexuală

Între efectele benefice ale transplantării renale reușite, exprimate global ca reîntoarcerea la viață normală — și pe care nici o formă de dializă extrarenală nu o poate realiza — se enumeră recîștigarea potenței sexuale la bărbați. La bărbații aflați în program de dializă cronică, impotența se întîlnește cu frecvență de 45%—80% (16), fiind explicată de factori multipli, între care cei mai importanți par să fie hipogonadismul, hiperprolactinemia, arterioscleroza, arteriopatii autonome ale nervilor parineali. Aproximativ jumătate din acești pacienți vor recupera potența după transplantarea renală reușită, dar cealaltă jumătate nu va beneficia pe plan sexual, probabil prin persistența acelorași factori etiologici, la care s-ar putea adăuga tulburările de irigație sanguină în sistemul arterelor rușinoase consecutive anastomozării terminoterminale între artera iliacă internă și artera renală.

Pentru elucidarea mecanismului etiopatogenic al impotenței la bolnavii transplantați se poate aplica protocolul de investigație utilizat la bărbații netransplantați și care constă din examenul clinic, testul erecției nocturne, testele pentru depistarea fugii venoase și mai ales testul la papaverină, care — la anumiți pacienți — poate deveni și metodă de tratament, grevată de avatarurile cunoscute.

Cu indicație corectă, implantarea intracavernoasă a unei proteze simple sau gonflabile poate da rezultate similare celor publicate la pacienții netransplantați, cu mențiunea că bolnavul transplantat astfel protejat trebuie menținut sub antibioterapie vreme îndelungată, riscul lui de infecție fiind maxim, din cauza imunosupresiei.

În seria noastră de bolnavi transplantați am înregistrat unele rezultate interesante referitor la potența sexuală. Dintr-un anumit punct de vedere, observațiile clinice la care ne referim au fost favorizate de faptul că toți bolnavii noștri transplantați au fost tineri. Nu am făcut dozări speciale de prolactină sau hormoni androgeni, dar relația între starea lor uremică și potența sexuală a fost foarte sugestivă, în sensul că normalizarea uremiei după transplantare a fost urmată de revenirea potenței sexuale, în timp ce rejecția cronică și reascensiunea uremică a provocat pierderea potenței, cu o regularitate care nu poate fi întîmplătoare. Astfel, bolnavul S.N., al doilea transplantat în acest grup, s-a căsătorit după transplantare cu sora care l-a îngrijit în timpul dializei cronice. De asemenea, bolnavul R.C., transplantat în 1981, cu evoluție excelentă timp de 10 ani, s-a căsătorit la scurtă vreme după operație. În ianuarie 1991 a început criza de rejecție cronică, însoțită de reinstalarea insuficienței renale și a impotenței. Bolnavul V.I., transplantat în 1986, căsătorit și infertil pînă la transplantare, a avut un copil în perioada de normalizare a funcțiilor renale. După 4 ani de evoluție favorabilă, a manifestat semne de rejecție cronică. Concomitent a devenit uremic și impotent.

Infertilitatea bolnavilor cu insuficiență renală terminală, la care se întîlnește cu incidență de aproximativ 80%, este provocată de aceleași cauze ca și impotența, respectiv hipogonadismul și hiperprolactinemia, care determină oprirea spermatogenezei și aplazia celulelor germinale. După transplantare, la 50% din bolnavi se constată ameliorarea spermogramei și a motilității spermatozoizilor, deși nu toți dintre aceștia vor putea ulterior procrea. Ei vor putea fi tratați pentru hipogonadism cu gonadotrofină corionică umană și cu bromocriptină pentru hiperprolactinemie, dar rezultatele favorabile nu sînt predictibile. Lipshnetz (citat de 15) a propus, ca alternative, inseminarea

Scanned with OKEN Scanner

artificială, fertilizarea *in vitro* sau transferul embrionar, metode de interes încă restrîns.

Din seria noastră de bolnavi, pacienta T.M., cu evoluție excelentă de 2 ani, a rămas de două ori însărcinată după transplantarea renală, dar i s-a practicat — la cerere — întreruperea sarcinii. Ne-am dat acordul fără ezitare pentru întreruperea sarcinii, din cauză că evoluția acesteia este mult mai complicată la femeia transplantată decît în mod obișnuit. Astfel, dacă în primele 6 luni de sarcină funcțiile rinichiului grefat nu sînt semnificativ influențate, în ultimul trimestru se poate înregistra deteriorarea *clearance*-ului de creatinină și creșterea creatininei plasmatice. Aceste modificări sînt reversibile de obicei după naștere, dar la bolnavele cu deficit funcțional renal preexistent rămîn definitive. Au fost citate rupturi uterine, infecții *post partum*, unele cu caracter septicemic, ceea ce sugerează că dacă perioada sarcinii propriu-zise este bine suportată de aceste paciente, perioada post partum rezervă evoluții cu prognostic sever. Literatura consemnează faptul că în timpul sarcinii, crizele de rejecție sînt foarte rare, chiar dacă dozele de imunosupresoare au fost intenționat diminuate. Produsul de concepție se dezvoltă relativ normal în uterul mamei trasplantate, dar grefa renală din fosa iliacă poate fi cauză de distocie și naștere prematură, iar aproximativ 25% dintre nounăscuți au întîrziere în creștere. Unii copii s-au născut cu malformații congenitale, ca stenoza arterei pulmonare și cariotipuri anormale.

Datele de mai sus sînt suficiente pentru a demonstra responsabilitatea medicului care permite păstrarea sarcinii la o pacientă cu transplant renal, pe care a informat-o atît despre eventualele riscuri, dar și despre posibilitatea de a avea evoluție normală, cu recomandarea de a nu depăși 37 de săptămîni de gestație.

Alte complicații urologice rar întîlnite după transplantarea renală sînt incontinența de urină și retenția completă de urină, provocate prin pierderea complianței detrusorului și, respectiv, prin hipertonia sfincteriană. Ele vor fi tratate prin mijloace apropiate, începînd cu cele simple, cum este *self*-cateterizarea și mergînd pînă la cistoplastii de mărire și plastii sfincteriene.

Pentru a încheia lista complicațiilor urologice cu o imagine de ansamblu asupra problemei, redăm ceea ce a înregistrat un colectiv chirurgical cu experiență de 1 000 de bolnavi transplantați (Mundy, A.R., și colab., 1981).

Aceste 1 000 de transplante renale au fost realizate la 826 bolnavi, folosindu-se 820 de rinichi recoltați de la cadavre și 180 de donatori — rudă în viață. S-au înregistrat 201 complicații urologice la 125 de transplante și 123 de pacienți, după cum urmează :

— 98 obstrucții în 75 de transplante la 73 de pacienți ;

— 93 de fistule urinare în 56 de transplante la 56 de pacienți ;

— 7 inversiuni renale ;

— 3 rupturi spontane.

Obstrucțiile cele mai frecvente au fost observate în treimea distală a ureterului (49 stenoze ureterale), la care s-au adăugat limfocele (13), hematoame (7), fibroză periureterală (3), cheaguri în pelvisul renal (3), calculi (2) etc.

Autorii conchid că la bolnavul transplantat, complicațiile urologice sînt redutabile, deoarece survin pe rinichi unic funcțional compromis, trebuie diferențiate de rejecția imunologică și sînt potențial grave, deoarece bolnavul se află sub tratament imunosupresor, deci cu posibilități reduse de vindecare a plăgilor și tendință la infecții locale sau sistemice.

Scanned with OKEN Scanner

Cancerul la bolnavii cu transplant renal

Leziunile neoplazice care se dezvoltă la bolnavul cu transplant renal și care înainte de transplantare nu a avut nici o leziune malignă, vor fi discutate în funcție de circumstanțele de apariție și anume :

a. Cancerul transferat receptorului odată cu organul transplantat.

b. Cancerul care se dezvoltă *de novo* la acest bolnav.

Vor mai fi discutate, separat, cancerele urologice care se dezvoltă la receptor în perioada posttransplantare.

a. În prima categorie se includ cancerele care se dezvoltă la receptorul unei grefe renale provenind de la un donator decedat prin cancer. Aceste cancere pot evolua fie în rinichiul transplantat, ceea ce înseamnă că în momentul grefării, organul donat conținea o leziune neoplazică ignorată sau subclinică, fie în oricare alt organ al receptorului.

Evoluția acestor cancere va fi profund influențată de tratamentul imunosupresor, astfel că majoritatea bolnavilor trasplantați vor deceda datorită cancerului transferat. În unele cazuri, îndepărtarea grefei renale neoplaziate și suprimarea imunosupresiei medicamentoase vor duce la vindecarea bolnavului și la recîștigarea rezistenței naturale împotriva dezvoltării altor cancere.

Plecînd de la aceste considerente, s-a interzis recoltarea de organe pentru transplantare de la bolnavii cu cancere cunoscute, cu excepția tumorilor maligne cerebrale și a cancerelor cutanate bine diferențiate, reputate ca avînd predominant evoluție locală, fără tendință la metastazare.

Tot în acest sens s-a recomandat ca, ori de cîte ori se recoltează organe de la cadavre, să se facă examinarea atentă a acestora, în vederea depistării eventualelor leziuni neoplazice.

b. Frecvența cancerelor care se dezvoltă ca leziuni noi, independente la bolnavul transplantat variază în jurul proporției de 4—7% (Sheil, 16) și crește pe măsura trecerii anilor din momentul transplantării. La cei care trăiesc peste 15 ani cu rinichiul grefat, sub tratament imunosupresor, incidența cancerelor se apropie de cifra considerabilă de 50%, reprezentată de 44% cancere cutanate și 9% alte cancere (16).

Raportînd la populația-martor, de aceeași vîrstă și din aceeași zonă geografică, riscul ca purtătorul de grefă renală să dezvolte un cancer visceral este de 100 de ori mai mare.

Cauzele care favorizează această incidență crescută sînt : capacitatea modificată a reacțiilor imune ale organismului receptor, infecții virale repetate care complică evoluția posttransplantare (virusuri oncogene), stimularea antigenică cronică pe care o reprezintă organul grefat pentru organismul-gazdă, acțiunea neoplazică directă a drogurilor imunosupresoare (posibil și prin potențarea acțiunii altor substanțe oncogene), starea uremică (întotdeauna însoțită de deficiențe ale imunității mediate celular), diferențe genetice (16).

Mai importantă din punct de vedere practic ni se pare acțiunea carcinogenetică a imunosupresoarelor, deoarece acestea sînt indispensabile protecției rinichiului grefat. Dintre drogurile utilizate, ciclosporina A, Azathioprina și corticosteroizii, nici unul nu s-a dovedit, experimental, capabil să producă în mod direct leziuni maligne la primitor. Mai curînd acțiunea lor s-ar exercita indirect, prin stimularea altor substanțe oncogene. În același fel s-ar comporta ciclofosfamida (reputată că produce cistite hemoragice și cancere uroteliale), chlormabucilul, actinomicina, globulina antilimfocitară și globulina antitimo-

Scanned with OKEN Scanner

citară. Acestea două din urmă ar putea contribui la declanşarea cancerului prin inhibarea unor limfocite imunocompetente.

Deşi nu convingător dovedit, riscul carcinogenetic al imunosupresoarelor şi a altor droguri utilizate comun la transplantaţii renali (sedative, antiepileptice, antidiabetice, antihipertensive, unele antibiotice — 16) nu poate fi totuşi subestimat, astfel că specialistul care supraveghează evoluţia bolnavului cu transplant renal va trebui să scadă dozele de imunosupresoare pînă la limita care nu le alterează eficacitatea imunoprotectoare. Activă şi poate mai puţin agresivă s-a dovedit ciclosporina A, ceea ce explică unele tendinţe actuale care o preferă sub formă de monoterapie.

Revenind la cancerele induse de aceste droguri, cele mai frecvente sînt cancerele cutanate, urmate de limfoamele maligne, sarcomul Kaposi, cancerele gastrointestinale, respiratorii etc.

În general, apariţia cea mai precoce (în primele luni după transplantare) aparţine limfoamelor şi cancerelor cutanate, cu dezvoltare tardivă fiind carcinoamele de col uterin şi leucemiile (16). Limfoamele nonhodkiniene deţin aproximativ 30% din cancerele induse de imunosupresoare, se dezvoltă predilect ca formă diseminată, cu interesări hepatice, splenice, ganglionare şi în măduva osoasă (16). Urmează ca frecvenţă neoplasmele cutanate, reprezentate mai ales de carcinoame celulare scuamoase, melanoame maligne, carcinoame celulare bazale şi maladia Bowen (16).

Principiile terapeutice aplicabile acestor cancere nu diferă de cele standard, în sensul că se impune excizia largă a oricărei leziuni neoplazice, completată de evidarea ganglionilor sateliţi şi radioterapie, dacă este necesar cu menţinerea schemei imunosupresoare. După caz, dozele de imunosupresoare pot fi reduse sau se va recurge la alt imunosupresor, avînd în vedere că suprimarea completă compromite iremediabil organul transplantat.

Ţinînd seama că riscul de cancer după transplantare creşte pe măsură ce supravieţuirea se prelungeşte (3% incidenţă după 1 an, 16% după 5 ani şi 49% după 14 ani — Reinberg), controalele bolnavilor vor deveni mai frecvente la bolnavii cu evoluţie favorabilă prelungită şi care au respectat cu fidelitate tratamentul imunosupresor.

Cancerele urologice după transplantarea renală. Sînt reprezentate de carcinoame tranziţionale vezicale, cancere peniene, scrotale şi renale. Ele nu au nimic particular ca manifestare, dar se dovedesc mai agresive şi furnizează eşecuri terapeutice mai frecvent decît leziunile asemănătoare la bolnavii fără imunosupresie. Posibilitatea transplantării unui rinichi cu leziuni neoplazice oculte a fost subliniată repetat în literatura de specialitate. La pacientul imunosupresat acest cancer subclinic va deveni repede simptomatic, impunînd excizia grefei şi oprirea tratamentului imunosupresor.

Pentru a încheia acest subcapitol referitor la cancerele care se dezvoltă la bolnavii purtători de grefă renală şi cum în statistica noastră redusă nu am consemnat un caz de acest fel, ni se pare potrivit să reproducem concluziile celui de al XIII-lea Congres al Societăţii de Transplantare, care a avut loc în 19—24 august 1990 la San Francisco, California, aşa cum le-a formulat I. Penn, care a înregistrat 5 200 neoplasme la 4 933 pacienţi transplantaţi, afirmînd că explicaţia rezidă probabil în supradozajul imu-

Scanned with OKEN Scanner

nosupresoarelor. Mai frecvente ar fi limfoamele (21% la transplantaţi în comparaţie cu 6% în populaţia generală), sarcomul Kaposi (6%, faţă de aproape neglijabil la martori), carcinoamele vulvare şi perineale (4% faţă de 0,4%).

Frecvenţa carcinoamelor pulmonare, prostatice, colonice şi de sîn rămîne nemodificată după transplantare.

Bibliografie

1. LEE, H. M. (1988) — Surgical Techniques of Renal Transplantation. In Kidney Transplantation, editor Morris, P. J., Editura W. B. Saunders, Philadelphia, p. 215.
2. WASNICK, R. J., BUTT, K. M. H., LAUNGANI, G., SHIRANI, K., HONG, J.H., ADAMSON, R. J., WATERHOUSE, K. (1981) — Evolution of anterior extravezical ureterocystoneostomy in Kidney Transplantation. J. Urol., 126, 306—307.
3. OHL, D. A. KONNAK, J. W., CAMPBELL, D. A., DAFOE, D. C., MERION, R. M., TURCOTTE, J. G. (1988) — Extravezical ureteroneocystostomy în Renal Transplantation. J. Urol., 139, 499—502.
4. WITHERINGTON, R., BENSON, D. C., HUMPHERIES, A. L. (1988) — Ureterocystoneostomy în Renal Transplantation: A simple transvezical technique. J. Urol., 140, 270—272.
5. EHRLICH, R. M., WHITOMORE, K., FINE, R. (1983) — Colycovesicostomy for total ureteral obstruction after renal transplantation. J. Urol., 129, 818.
6. JAROWENKO, M. F., FLECHNER, S.M. (1985) — Recipient ureterocolycostomy in renal allograft: Case report of a transplant calvage. J. Urol., 133, 844.
7. THOMALIA, J. U., MITCHELL, M. E., SCOPMAN, J. B., FILO, R. S. (1989) — Renal Transplantation into the reconstructed Bladder. J. Urol., 141, 265—268.
8. VAN POPPEL, H., GIL VERNET, J.M., CAROLPS, A., FERNANDEZ, C. (1985) — Translumbar splenectomy in Human Kidney Transplant Recipients. J. Urol., 134, 247—251.
9. GIL VERNET, J. M., CAROLPS, A., CARRETERO, P., TALBOT-WRIGHT, R., AUDREN, J., CAMPOS, J. A. (1989) — Orthotopic renal transplant and Results in 139 consecutive cases. J. Urol., 142, 248—252.
10. TILNEY, N. L. (1988) — The Early Course of a Patient with a Kidney Transplant. In Kidney Transplantation, editor Morris, P. J., Ed. Saunders, W. B., Philadelphia.
11. BELZER, F. O., GLASS, N., SOLLINGER, H. (1984) — Technical complications after Renal Transplantation. In Kidney Transplantation. Principles and Practice. Editor Morris, P. J., Ed. Grune-Stratton, London.
12. PROCA, E. (1987) — Hipertensiunea renovasculară. Editura Medicală, p. 91.
13. COHEN, J., HOPKIN, J., KURTZ, J. (1988) — Infections complications after Renal Transplantation. In Kidney Transplantation. Editor, Morris, P. J., Ed. Saunders, W. B., Philadelphia, p. 533.
14. CHATTERJEE, S. N. (1980) — Renal Transplantation A Multidisciplinary Approach. Raven Press, New York.
15. REINBERG, V., BUMGARDNER, L., ALIABADI HOSSEIN (1990) — Urological aspects of renal transplantation. J. Urol., 143, 1 087—1 092.
16. SHEIL, D. G. R. (1988) — Cancer in Dialysis and Transplant Patients. In Kidney Transplantation, Editor Morris, P. J., Ed. Saunders, Philadelphia, p. 603.
17. POLLAK, R., VEREMIS, S. A., MADDUX, M. S., MOZES, M. T. (1988) — The natural history of and therapy for perirenal fluid collections following renal transplantation. J. Urol., 140, 716—720.
18. CALDWELL, T. C., BURNS, J. R. (1988) — Current operative management of urinary calculi after Renal Transplantation. J. Urol., 140, 1 360—1 363.

Scanned with OKEN Scanner

7.

Probleme de anestezie și reanimare în transplantarea renală

A. POPESCU

Înainte de introducerea hemodializei și transplantării renale în tratamentul insuficienței renale, anestezia a fost rar solicitată la pacienții cu insuficiență renală în stadiul uremic terminal.

Dezvoltarea acestor forme de tratament a modificat atitudinea anestezistului față de pacientul uremic, cu risc crescut în fața actului anestezico-chirurgical și a impus adoptarea unor tehnici de anestezie care să permită abordarea și rezolvarea patologiei acestei categorii de bolnavi în stare critică.

Cu toate acestea, problemele de fond ale bolnavului uremic rămîn în continuare aceleași, evident mult influențate ca evoluție și prognostic pentru bolnavul în hemodializă și multiplicate la cei cu transplantare renală, la care starea funcțională a rinichiului grefat nu poate fi apreciată decît în evoluția ulterioară. Starea generală este alterată sau mediocră, pacienții prezintă tulburări secundare uremiei: anemie, tulburări de coagulare, hipertensiune arterială, modificări electrolitice și acido-bazice, dezordini în fiziologia normală a organelor și sistemelor și chiar numeroase alterări anatomice. Altfel spus, uremia este prezentă în întreg organismul cu manifestări în fiecare organ și sistem.

Probleme ale insuficienței renale care au importanță principală pentru anestezist

Principalele probleme la care vom limita discuția noastră sînt:

1. **Infecția.** Prima din aceste probleme este infecția care rămîne cauza principală de mortalitate la pacienții cu insuficiență renală. Susceptibilitatea la infeții este și mai accentuată la bolnavii cu transplantare renală la care prăbușirea imunologică este accentuată de terapia imunosupresivă (Imuran, Steroizi, Cyclosporină). Din aceste motive, măsurile elementare de prevenire a contaminării cu germeni: folosirea materialelor sterile (sonde de intubație, de aspirație, catetere), echipament tehnic steril, folosirea de mănuși sterile, devin gesturi absolut obligatorii. Suprafața pentru cateterizarea venoasă periferică sau centrală va fi pregătită cu soluții antiseptice, drapată, iar manipularea, în condiții identice celor chirurgicale.

2. **Balanța hidroelectrolitică și acido-bazică.** Modificările conținutului de apă

Scanned with OKEN Scanner

și electroliți în organism sînt deosebit de grave și variabile. Tulburările acido-bazice — acidoza metabolică — creșterea potasemiei, pot determina tulburări și incidente în momentele importante ale anesteziei, intubația orotraheală și mai ales prelungirea blocului neuro-muscular la terminarea anesteziei. Pacienții cu acidoză au tendința să prezinte hiperventilație compensatorie. Anestezia generală produce o depresiune respiratorie care poate duce la creșterea PCO_2, scăderea pH sanguin și posibil o creștere a potasiului seric. Din aceste motive este foarte indicată hiperventilația, dar mai important este corectarea acidozei și hiperpotasemiei înaintea anesteziei, prin hemodializă.

Majoritatea bolnavilor prezintă o marcată retenție de apă, o stare de hipervolemie care produce o modificare a distribuției medicamentelor anestezice cu efect greu de apreciat în desfășurarea anesteziei. Perfuziile intraoperatorii pentru vehicularea medicamentelor accentuează această stare favorizînd apariția edemului pulmonar. La acești pacienți cu risc crescut, dializa preoperatorie este totdeauna necesară și obligatorie, cu scopul de a echilibra balanța hidrolectrolitică. Totuși, timpul de la ultima dializă este foarte important pentru anestezist. Eventualitatea ca pacientul care vine în sala de operație cu hipovolemie și hipoelectrolitemie ca urmare a unei hemodialize recente, insuficiente sau incorect conduse, poate reprezenta pentru anestezie motive de evoluție nefavorabilă. Reducerea volumului circulant poate duce la hipotensiune cu tulburări cardio-vasculare ireversibile.

Controlarea presiunii venoase centrale și urmărirea continuă a tensiunii arteriale încă înaintea inducției anestezice poate oferi date necesare pentru ritmul, cantitatea și calitatea soluțiilor de perfuzat.

3. **Sistemul cardio-vascular.** Afectarea sistemului cardio-vascular este comună tuturor bolnavilor cu insuficiență renală. Gradul de afectare este direct proporțional cu timpul scurs de la instalarea insuficienței renale. Prezența semnelor de insuficiență cardiacă ca rezultat al hipertensiunii arteriale, al balanței hidrice pozitive, al tulburărilor metabolice miocardice (inversarea raportului Loeb) și al anemiei, sînt caracteristice. Hemodializa adecvată poate ameliora semnificativ starea clinică.

Hiperpotasemia decelată biochimic și EKG poate duce la variate grade de tulburări de conductibilitate și chiar la stop cardiac (tahicardie ventriculară și fibrilație). Anestezistul trebuie să cunoască valoarea potasiului seric înaintea anesteziei pentru prevenirea accidentelor. Folosirea perfuziilor cu glucoză și insulină, a soluțiilor de calciu, a fost recomandată pentru scăderea temporară a potasiului seric. Din fericire, astăzi, hiperpotasemia este corectată prin hemodializă preoperatorie. Corectată în exces poate duce, de asemenea, la situații critice în timpul anesteziei. Hipermagneziemia poate apare, iar consecințele în depresiunea miocardică sînt cunoscute. În același timp poate potența prin efecte neuromusculare acțiunea agenților blocanți neuromusculari. Hipocalcemia prezentă devine o problemă cînd acidoza este corectată rapid. Hipercalcemia poate apare chiar la bolnavii în hemodializă corect executată, ea fiind în general secundară hiperparatiroidismului. În condițiile de digitalizare poate deveni un element agravant, favorizînd apariția aritmiilor și a efectelor toxice ale digitalei.

Scanned with OKEN Scanner

Uremia poate fi asociată cu cardiomiopatii și însoțită de revărsate pericardice. Hemodializa poate ameliora ambele situații.

Hipertensiunea arterială este o complicație caracteristică și comună pacienților cu insuficiență renală cronică, candidați pentru transplantarea renală. În general, majoritatea acestor pacienți prezintă *„fluid overload hipertension"*. Hemodializa și ultrafiltrarea pot controla eficient pentru o scurtă perioadă tensiunea arterială, însă creșterea balanței hidrice duce din nou la creșterea valorilor tensiunii arteriale. Din acest motiv sînt necesare medicamentele antihipertensive. Morgan și Lumley consideră că peste 70% din candidații pentru transplantarea renală sînt cu hipertensiune arterială. Această categorie de bolnavi reprezintă un risc deosebit pentru anestezie, cu răspuns vascular exagerat la inducția anesteziei, intubație și detubație. Folosirea dozelor mici de barbiturice suplimentate cu opiacee (Fentanyl sau Morfină) reduc riscurile. Medicamentele antihipertensive numeroase și variate ca acțiune, reușesc doar în parte să modifice valorile tensiunii arteriale, ele însă reprezintă în același timp un element care trebuie luat în calcul în pregătirea schemei de anestezie. Riscul anesteziei la pacienții cu hipertensiune necontrolată este mult mai crescut. La pacienții cu hipertensiune arterială malignă pot să apară tulburări cardiace mari, edem cerebral, care să favorizeze convulsiile și coma. Posibilitatea apariției hipotensiunii prin interferența cu medicamentele anestezice este, de asemenea, deosebit de periculoasă la pacientul uremic, chiar pentru perioade foarte scurte. Pacienții tratați cu betablocante, inhibante ale enzimei convertizoare de angiotensină, blocanți ai canalului de calciu, vor trebui să primească în premedicație terapia corespunzătoare. În 1986, Stone a demonstrat că folosirea betablocantelor preoperator are valoare în reducerea labilității hemodinamice la stresss și mai ales ar preveni apariția tulburărilor ischemice miocardice.

Sistemul vascular periferic este deteriorat prin frecvente puncții. Prezența shuntului arterio-venos și a fistulei arterio-venoase necesită din partea echipei de antestezie grijă deosebită pentru a fi protejate de traumele aparatelor de tensiune arterială sau de alte compresiuni.

4. **Anemia.** Scăderea hemoglobinei și reducerea mare a numărului de hematii cu modificări ale hematocritului sînt specifice bolnavului cu insuficiență renală cronică în hemodializă, candidați pentru transplantarea renală. Gradul anemiei (5—8 g) reprezintă scăderea saturației în oxigen cu peste 50% din normal cu consecințe importante în apariția tulburărilor respiratorii sau cardio-vasculare, mai ales în timpul anesteziei. Prin lipsa transportului de oxigen, oxigenarea sîngelui arterial (P_aO_2) este deficitară. Unele mecanisme compensatorii în scopul de a ameliora oxigenarea țesuturilor datorită scăderii capacității de transport : creșterea debitului cardiac și creșterea în globulele roșii a 2,3-di-phosphogliceratului ca și disocierea spre dreapta a curbei hemoglobinei, ameliorează oxigenarea țesuturilor. Creșterea circulației periferice prin hemodiluție și scăderea vîscozității sanguine încearcă să contracareze capacitatea redusă de transport de oxigen.

Efectele negative, în inducția anestezică, ale anemiei, ca și în timpul anesteziei, sînt multiple. Este necesară creșterea concentrației de oxigen în amestecul gazos din inducție și mai ales oxigen 100% în perioadele care preced apneea : intubație, aspirație traheală, detubație. Barbituricele

Scanned with OKEN Scanner

scad P_aO_2 (afinitatea Hb față de O_2) prin diminuarea 2,3-diphosphoglicératului (A. Geyssant 1977), halotanul și metoxifluranul interacționează specific cu Hb căreia îi induc modificări structurale, probabil, prin mecanisme similare (R. McDonald).

Adesea este absolut necesar creșterea hemoglobinei și hematocritului înaintea anesteziei sau în timpul anesteziei. Riscul hipervolemiei și transfuzarea de anticorpi care duce la reacții imunologice ce modifică funcția grefei, constituie pentru mulți autori reținerea de la transfuzia de sînge. Dacă însă se apreciază că transfuzia este necesară, atunci se vor folosi masă eritrocitară și eritrocite spălate.

5. **Coagularea.** Pacienții, după hemodializă, pot prezenta un risc crescut de sîngerare (*„rebound heparinisation"*) dacă ultima ședință a fost efectuată cu mai puțin de 20 de ore înainte (Hampers). Existența a numeroase modificări în funcționalitate și numărul trombocitelor, deficiențele unor factori ai coagulării caracteristice pacienților cu uremie și dializă, explică apariția sîngerărilor în timpul și după operații, la uremici. Din aceste motive, este necesară transfuzia de sînge proaspăt, uneori în cantități destul de mari, plasmă proaspătă, congelată și chiar a unor factori ai coagulării.

Hemodializa preoperatorie poate ameliora tendința la sîngerare, restabilirea funcțiilor plachetare prin eliminarea acumulării de acid guanidino-succinic, acid fenolic, principalii responsabili ai alterării adezivității trombocitelor și consumul anormal de protrombină.

Farmacologia substanțelor folosite în anestezia pentru transplantarea renală

Pentru anestezist, cunoașterea farmacodinamicii și farmacokineticii importantelor medicamente și substanțe folosite în anestezie la pacienți cu insuficiență renală, reprezintă elementul esențial al desfășurării în siguranță a activității sale. Metabolismul și acțiunea lor sînt mult alterate datorită multiplelor modificări în funcționalitatea organismului și în mod special excreția. De multe ori acțiunea este paradoxală, iar efectul prelungit. Scăderea serumalbuminelor determină o reducere a circulației medicamentelor legate de proteinele plasmatice. Aceasta produce o creștere a fracțiunilor libere și o reacție exagerată a acțiunii lor. Modificările în volumul apei produc variate concentrații în distribuția medicamentelor înainte și după dializă. În sfîrșit, afectarea circulației medicamentelor ca atare și a diferiților metaboliți duc la prelungirea timpului de înjumătățire, la creșterea și prelungirea efectului sau la supradozaj.

Din aceste motive, o scurtă trecere în revistă a principalelor medicamente folosite în anestezie este necesară pentru alegerea celei mai adecvate metode în anestezia pacientului cu insuficiență renală pentru transplantarea renală.

Prin implicațiile lor și consecințe, cele mai importante sînt blocantele neuro-musculare.

Relaxantele musculare depolarizate: Succinylcholina (Suxamethonium, Miorelaxin) este cel mai obișnuit folosită pentru ușurința și rapiditatea

Scanned with OKEN Scanner

intubației traheale. La bolnavii în hemodializă, cercetările recente au dovedit că există o scădere a colinesterazei plasmatice, enzima care produce degradarea miorelaxinului, aceasta poate duce la prelungirea acțiunii. Pe de altă parte, în mod normal, Succinylcholina crește K seric cu 1 mEq/l, element care trebuie avut în vedere la pacienții renali cu valorile K seric peste 5,5—6 mEq/l, mai ales la cei cu uremie avansată și neuropatie periferică. Protecția cu o mică doză de relaxant nedepolarizant previne eliberarea K din contractura musculară și creșterea nivelului plasmatic. Perfuzia continuă cu Succinylcholină, peste 2 ore, poate duce la apariția unui bloc muscular de tip II care este foarte dificil de prevăzut și mai ales de tratat.

Relaxante musculare nedepolarizante: Pacienții cu insuficiență renală cronică prezintă o reducere mare a masei musculare, ceea ce necesită și o diminuare a dozei totale de relaxant. Creșterea concentrației sanguine prin deficiența de eliminare a drogului și a produșilor de metabolism poate duce la o prelungire a blocului neuro-muscular la sîrșitul anesteziei. Dependența de excreție renală pentru eliminarea lor este elementul cel mai important.

Eliminare	Relaxant
95%—100%	Flaxedil
40%— 60%	Pancuronium, d-metyltubocurarină
25%— 50%	d-Tubocurarină
25%	Vecuronium, atracurium

Potențarea blocului neuro-muscular poate apare deseori în acidoza metabolică și respiratorie. La bolnavii cu I.R.C. există o mulțime de alți factori care pot duce la creșterea acțiunii miorelaxantelor: hipopotasemia, hipocalcemia, hipermagneziemia și unele medicamente, în mod special antibiotice (aminoglicozide), manitol și furosemid. Aceasta ne obligă la folosirea dozelor minime și monitorizarea activității neuro-musculare prin stimulatorul de nerv periferic.

D-Tubocurarina a fost folosită în primii ani destul de frecvent în transplantarea renală. Normal, 70% este excretată prin rinichi. În absența funcției renale, ficatul preia în totalitate metabolizarea și excreția prin bilă. Acțiunea acestei curare este, din acest motiv, prelungită și este determinată de timpul de înjumătățire care la normali este aproximativ 80 de minute. Persistența blocului neuromuscular sau reapariția recurarizării este frecventă la insuficientul renal și accentuată de tratamentele anterioare cu antibiotice (Streptomicină, Kanamicină, Neomicină) sau de tratamentele cu blocanți ai canalului de calciu, Verapamil și Nifedipină. Acidoza respiratorie sau metabolică are aceleași efecte.

Datorită efectelor sale secundare, blocaj ganglionar, vasodilatație periferică care pot duce la hipotensiune sistematică și mai ales a persistenței blocului neuro-muscular și posibilitatea de a se instala insuficiența respiratorie, această curară a dispărut din schemele de anestezie la transplantarea renală.

Pancuronium (Pavulon) are efect de acțiune mai scurt. Eliminarea renală 40% și destul de mică pe cale biliară 10%. Deși la normali timpul de înjumătățire este de aproximativ 90 de minute, la insuficienții renali el crește mult, 360 de minute, ducînd la prelungirea blocului neuro-muscular. Aceasta face ca el să fie mai rar utilizat în transplantarea renală, deși are avantajul unei stabilități cardiovasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Vecuronium (Norcuron) este un derivat monocuaternar de pancuronium care are o eliminare semnificativ biliară şi o durată de acţiune mult mai scurtă. Dacă funcţia hepatică este bună, prelungirea blocului neuro-muscular este absentă chiar la doze mari (0,14—0,28 mg/kg^{-1}) (Fahey, 1981). Totuşi, recent, Beran şi Goldberg, 1987, prezintă acumularea Vecuroniumului la pacienţii cu insuficienţă renală, fapt pe care l-am remarcat şi noi în statistica noastră. Timpul de la ultima reinjectare este necesar să depăşească 120 de minute.

Atracurium (Tacrium) reprezintă la ora actuală relaxantul de preferat la transplantul renal. Această curară are o durată scurtă de acţiune datorită unei eliminări nespecifice (hidroliză prin reacţia de esterificare Hoffman), nu prezintă efecte de acumulare şi nu există riscul recurarizării postoperatorii. Unele probleme „minore", legate de riscul histaminogen şi degradarea redusă la pacienţii hipotermici, trebuie cunoscute şi luate în consideraţie.

În 1982, Hunter a arătat că nu există diferenţe între durata blocului neuromuscular a dozei iniţiale de Atracurium şi dozele repetate, indiferent de starea funcţională renală.

Russo şi colaboratorii, în 1986, introduc în anestezia bolnavilor cu insuficienţă renală perfuzia continuă cu Atracurium (50 μg/h), obţinînd o relaxare musculară foarte bună şi restabilirea funcţiei neuro-musculare la peste 75% din pacienţi, cu 10 minute după întreruperea perfuziei. Din experienţa noastră, am remarcat că reluarea funcţiei neuro-musculare este obţinută după 20—30 de minute şi uneori a fost chiar necesar folosirea anticolinesterazicelor. Metaboliţii rezultaţi din metabolizarea drogului (Laudanasina şi alcool monocuaternar) nu au rol asupra funcţiei neuromusculare, chiar la pacienţii anefrici (Yate).

În fine, numai pentru a accentua asupra efectelor deosebit de grave, amintim: Galamina (Flaxediul) cu eliminare 100% renală, d-methyl-tubocurarina şi Decamethoniu, curare care sînt total contraindicate în anestezia pacienţilor cu insuficienţă renală şi deci în transplantarea renală.

Anticolinesterazicele. Sînt substanţe antagoniste folosite pentru reversarea blocului neuro-muscular: Neostigmina, Piridostigmina, Edrophonium. Cronnelly şi Morris au studiat farmacocinetica acestor substanţe la pacienţii cu insuficienţă renală cronică, dovedind că atunci cînd funcţia renală este ineficientă sau la anefrici, acţiunea lor asupra blocului neuro-muscular este afectată în aceeaşi măsură, favorizînd apariţia recurarizării. Metabolismul hepatic al acestor substanţe este diferit. Piridostigmină 25%, Edrophonium 30%, Neostigmină 50%. Reiese în mod evident faptul că în insuficienţa renală eliminarea şi timpul de înjumătăţire vor fi mai prelungite pentru Piridostigmină, decît pentru Neostigmină.

Analgetice. Din această clasă, pentru anestezie sînt importante analgeticele majore opiacee: Morfina şi derivatele sale. Marea majoritate sînt transformate în metaboliţi inactivi care sînt eliminaţi prin urină şi bilă. Phenoperidina este eliminată 50% nemetabolizată prin urină.

Morfina. Don şi colaboratorii au descris prelungirea efectelor analgeticelor la pacienţi anefrici. Concentraţia sanguină creşte după o singură doză de Morfină, probabil prin acumularea principalului metabolit, morfin-3-glucorosidului. Moster arată că la pacienţii uremici este crescută fracţia liberă de morfină de la 65 la 75%. Prelungirea efectelor analgeticelor morfinice semnalată de mulţi autori se datorează acumulării de metaboliţi activi morfino-6-glucoronid care poate produce o analgezie profundă şi se-

Scanned with OKEN Scanner

dare puternică la pacienții uremici (Osborne 1986). Morfina duce la scăderea debitului urinar prin stimularea hormonului antidiuretic (ADH). În general, dozele vor fi reduse în I.R.C. avansată și dacă este posibil, evitarea morfinei la insuficientul renal.

Fentanyl, Alfentanyl și Sulfentanyl. Analgetice, cu acțiune centrală, mult mai puternice decît morfina, se utilizează astăzi în inducția și menținerea anesteziei generale, datorită unei stabilități hemodinamice mai bune, o duratei de acțiune mai scurtă și a posibilității de a fi antagonizate la sfîrșitul anesteziei. La pacienții cu insuficiență renală se constată creșterea volumului aparent de distribuție și a *ctearance*-ului (Caroll și colaboratorii), ceea ce duce la prelungirea efectului analgetic și mai ales accentuarea depresiunii respiratorii, prin creșterea concentrației plasmatice la dozele uzuale (Wiggum 1985). Acțiunea analgetică este similară cu cea obținută la pacienții cu funcție renală normală (Davis și Syman), diferența fiind numai în durata de acțiune a drogului. Aceste droguri sînt folosite în general la pacienții cu risc crescut. Dozele mari de Fentanyl atenuează răspunsul organismului la stress-ul chirurgical, reducînd nivelul catecolaminelor serice.

Mialginul (Pethidina). Utilizat în anesteziile balansate și ca analgetic postoperator în mod frecvent la bolnavii cu insuficiență renală cronică, este bine tolerat. Totuși, mai ales în administrările prelungite, Szeto a demonstrat că se produce acumularea metabolitului norpethidin care nu are efecte deosebite ca analgetic dar produce o stare de agitație și deseori convulsii.

Medicamentele folosite în inducția anestezică. *Barbituricele.* Cel mai frecvent sînt folosite barbituricele cu acțiune ultrascurtă. La pacienții fără reacții alergice sau tendință la bronhospasm și chiar la cei cu tulburări circulatorii se folosește Thiopentalul în administrări lente și doze mici (2—3 mg/kg). Oxigenarea prealabilă și respirația asistată scad riscul apariției hipoxiei. Efectul este însă mai lung față de subiecții sănătoși. Aceasta este explicată de Ghoneim și Pandy prin creșterea fracției de barbituric liber (nelegat de proteinele plasmatice), la 56% față de 28% la bolnavii cu funcție renală bună. Această deviație de la normal este determinată de scăderea albuminelor plasmatice (Shoeman și Azarnoff) sau printr-un metabolism viciat al barbituricului la nivel cerebral (Ridet).

Etomidatul și Propofolul, noi agenți în inducția anestezică sînt mai puțin studiați la bolnavii cu insuficiență renală. Hower, Carlos și colaboratorii au arătat că există o importantă scădere a legăturii cu proteinele plasmatice, fapt care contribuie la efecte mai prelungite. Totuși, Etomidatul (hipnomidat) este excelent pentru inducția anesteziei la pacienții cu risc alergic, la cei cu instabilitate cardiovasculară (reducerea rezervelor miocardice produse prin hipertensiunea de lungă durată, boli degenerative miocardice, hipertensiune de origine renală) la pacienții în vîrstă, la cei cu tratamente cronice. Datorită proprietăților farmacologice este considerat cel mai bun drog pentru inducție la pacienții cu risc anestezic crescut, categorie în care se încadrează bolnavul insuficient renal (Corssen, Reves, Stanley).

Benzodiazepinele. Starea de agitație, anxietate, depresiune care însoțesc stările uremice, necesită uneori ca tratament sau ca preanestezic, un sedativ. Cele mai folosite sînt benzodiazepinele: Diazepam și Midazolam, cu acțiune scurtă și hidrosolubile. La pacienții uremici, scăderea serumalbuminelor plasmatice produce și în cazul benzodiazepinelor o creștere a

Scanned with OKEN Scanner

fracției libere, nelegate de proteine, pentru Diazepam de la 1,4 la 7,9% și Midazolam 3,9% la 6,5%, creșterea volumului de distribuție și creșterea *clearence*-ului, acestea pot duce la prelungirea nedorită a efectelor medicamentelor, la acumularea și unele efecte secundare: depresiunea respiratorie fiind cel mai important.

Ketamina. Este metabolizată de fapt și excretată de către rinichi. Are proprietăți simpatomimetice, fapt care o contraindică la pacienții cu hipertensiune arterială și tulburări coronariene cum sînt în general cei cu insuficiență renală.

Droperidol. În combinație cu fentanylul, nu produce modificări ale fluxului renal și a debitului urinar.

Neuroleptanalgezia este cea mai recomandată și sigură tehnică la pacienții cu I.R.C.

Anastezicele inhalatorii. Sînt cele mai potrivite, cele mai indicate, la pacienții cu insuficiență renală la care calea excretorie este profund alterată.

Protoxidul de azot este folosit în toate schemele de anestezie, dar procentul de N_2O trebuie judicios apreciat deoarece anemia severă scade capacitatea de transport a oxigenului și contribuie la apariția hipoxiilor cu consecințele ei.

Toți agenții anestezici inhalatori produc depresiunea miocardică, reduc debitul cardiac și fluxul sanguin în rinichiul transplantat.

Halothanul, în concentrații minime (0,5—1,0%) în asociere cu N_2O este deseori folosit. Efectul asupra circulației renale este proporțional cu gradul hipotensiunii (Black). La pacienții cu hipertensiuni severe poate fi indicat pentru ușurința cu care poate fi controlată TA.

Riscul aparițiilor aritmiilor cardiac ? a depresiunii miocardice, poate fi prevenit prin administrarea cu maximă atenție (Aldrete). Administrarea repetată poate fi implicată în etiologia necrozei hepatice, mai ales cunoscînd faptul că hepatita epidemică la pacienții în H.D. este frecventă.

Enfluranul și Methoxyfluranul sînt deseori depresante cardiovasculare — pe de altă parte sînt metabolizați în fluorid cu efecte nefrotoxice. Din această cauză, nu sînt folosite la pacienții cu I.R. și transplantarea renală.

Isofluranul (Forane) — anestezic volatil, nu produce modificări cardiovasculare, nu are efecte toxice renale, este bine tolerat. Constituie astăzi unul din anestezicele volatile cele mai des folosite în transplantarea renală.

Considerații anestezice pentru primitorul de grefă renală

Varietatea și gravitatea manifestărilor clinice și organice ale pacientului uremic obligă anestezistul să cunoască starea clinică a pacientului (problemele cardiovasculare, gradul de anemie, tulburări gastrointestinale, diabet, neurologice etc.) și toate datele legate de tratamentele anterioare (medicamente antihipertensive, antiaritmice, insulină, sedative și psihotrope).

La fel de important este cunoașterea datei ultimei dialize, greutatea, valorile electroliților și hematocritului. Atunci cînd hemodializa este efectuată imediat înaintea actului operator se va ține seama de pierderile de 2—3 kg, de eventuala hipovolemie care poate determina hipotensiune chiar din momentul inducției anestezice. Toate aceste elemente se obțin prin examenul

Scanned with OKEN Scanner

preanestezic care, în afara obținerii acestor informații, realizează contactul cu viitorul pacient, stabilind o relație de afinitate și încredere absolut necesară.

În funcție de donator, operația de transplantare va fi o operație planificată (donator viu) sau o operație de urgență (donator cadavru) la care timpul pentru pregătirea pacientului este uneori foarte redus. Riscul supraîncărcării lichidiene la pacienții nedializați în ziua operației sau riscul unei dialize recente care aduce un bolnav în stare hemodinamică mai puțin stabilă este foarte important.

Premedicația este de mare importanță pentru că majoritatea acestor pacienți sînt instabili psihic, anxioși, agitați sau chiar depresivi și îngrijorați de soarta lor, de incertitudinea acceptării sau nu a rinichiului grefat. Premedicația va fi individualizată fiecărui bolnav și determinată de tehnica de anestezie și de preferințele anestezistului. Se preferă asocierea de benzodiazepine (Diazepam, Midazolam) cu Metoclopramid și Ranetidină.

Administrarea unui antibiotic este necesară mai ales la cei care vor primi un rinichi de cadavru. Se preferă antibiotice cu spectru larg, cu cel mai mic risc de nefrotoxicitate, iar dozele se stabilesc în funcție de greutatea și starea clinică a pacientului. În cazul în care se cunosc datele donatorului se va proceda la o terapie specifică, țintită.

Monitorizarea în timpul anesteziei

Primitorul de grefă renală este în general un pacient cu risc crescut anestezico-chirurgical determinat așa cum deja am prezentat, de starea clinică, de vechimea maladiei renale, de numeroasele tare organice și funcționale și mai ales de incertitudinea funcționării rinichiului grefat. Din aceste motive, o atentă supraveghere a evoluției printr-o monitorizare adecvată, este necesară. Sensibilitatea la infecții și tratamentele imunosupresive impun folosirea de tehnici de monitorizare neinvazive, iar atunci cînd acestea sînt indicate, efectuate în condiții de sterilitate maximă.

Principalele elemente ale unei monitorizări corecte sînt :

1. Se impune instalarea unui cateter central în vena jugulară externă sau subclavie, utilizînd un racord cu multiple căi care permite :

— administrarea de soluții de înlocuire ;

— administrarea de substanțe anestezice și relaxante musculare ;

— medicamente vaso-active ;

— măsurarea P.V.C. (monitorizare continuă).

2. Tensiunea arterială directă prin cateter intraarterial este necesară dar nu obligatorie. Foarte mulți autori consideră că beneficiul este inferior riscurilor. Înregistrarea indirectă electromagnetică sau simpla măsurare cu aparatul de tensiune arterială din 10 în 10 minute este suficientă.

3. E.K.G. cu înscriere continuă pentru decelarea tulburărilor de ritm și a frecvenței AV.

4. Pulsoximetria continuă.

5. Concentrația O_2 inspirat și a CO_2.

6. Temperatura prin electrod esofagian.

7. Dozarea intermitentă a ionogramei sanguine.

8. Stimularea nervilor periferici.

9. Cateter urinar pentru măsurarea debitului de urină după revascularizare și implantarea ureterului.

Alte monitorizări pot fi folosite în funcție de condițiile medicale ale pacientului : sonda Swan-Ganz pentru debitul cardiac și pentru măsurarea presiunii capilaro-pulmonare obstruate

Scanned with OKEN Scanner

(PWA). Efectuarea acestor cateterizări va fi făcută numai în cazurile în care indicația este bine motivată, iar raportul beneficiu-risc al metodei este corect apreciat (Robin 1986).

Alegerea anesteziei. Principii generale

Operația de grefare renală poate uneori să depășească multe ore de anestezie și ocazional să producă pierderi semnificative de sînge. Cel puțin, din punct de vedere teoretic, în afara anesteziei locale sînt posibile multiple tehnici. Alegerea tehnicii de anestezie se va efectua respectînd principiile de farmacologie și farmacocinetică discutate anterior.

Anestezia regională: spinală sau subarahnoidiană — au fost descrise de Vandem în 1962 pentru operațiile de transplant renal, dar ulterior ele au fost abandonate. Limke și Merin reconsideră anestezia spinală pentru T.R. Avantajele oferite prin vasodilatația periferică, scăderea presarcinii și a activității miocardice ca și evitarea intubației traheale, a drogurilor blocante neuro-musculare, a lipsei de incompatibilitate cu acidoza și hiperpotasemia, constituie argumente pentru utilizarea ei. Existența însă a unor importante tulburări de coagulare (uremice sau secundare heparinei din H.D.) și producerea de hematoame extradurale (Weis și Chung 1984), precum imposibilitatea de a aprecia durata operației în raport cu durata analgeziei au făcut ca aceste tehnici să fie rar utilizate și în puține centre de T.R.

Astăzi în majoritatea centrelor de T.R. se preferă anestezia generală ale cărei avantaje sînt bine cunoscute. Multe tehnici și agenți anestezici au fost utilizate în decursul timpului. Fiecare pacient are indicația lui și fiecare anestezist pricepere și obișnuință. Important este însă ca în stabilirea indicației să se țină seama de aspectele particulare ale bolnavului cu I.R.: 1. absența căii de eliminare a medicamentelor; 2. scăderea debitului cardiac nu este tolerată de pacientul anemic; 3. hipotensiunea este factor de agravare; 4. existența hiperpotasemiei și modificări ale EKG-ului; 5. atenție la ventilație.

Inducția: cel mai frecvent pentru inducție a fost folosit barbituricul Thiopental în doze mici, 2—3 mg/kg^{-1}, și Fentanyl 5—10 microg/kg^{-1}, obținînd efecte minime hemodinamice în timpul inducției. Inducția cu etomidat (Hypnomidate) pare a fi însă drogul de ales pentru pacienții cu risc, datorită faptului că oferă stabilitate hemodinamică, nu produce modificări ale fluxului sanguin la nivelul cordului și nu crește consumul de oxigen. Comparat cu Thiopentalul, nu produce depresiune respiratorie, PaO_2 rămîne nemodificat. Medicamentul este bine tolerat și nu are interacțiune cu alte anestezice sau analgetice. Dozele pentru inducție folosite sînt de 0,3 mg/kg injectate intravenos, lent într-o venă de calibru mai mare, precedate de 1—2 ml (0,5—0,1 mg) Fentanyl.

Intubația orotraheală se efectuează sub atracurium 0,1 mg/kg^{-1} sau vercuronium 0,6 mg/kg^{-1}, după anestezia locală laringiană, precedată de hiperventilație cu O_2 100%.

În *menținerea anesteziei*, folosirea anestezicelor inhalatorii este de preferat, pentru că nu au eliminare renală și permit o bună concentrație de oxigen.

Isofluranul (Forane) este de preferat pentru că nu produce modificări importante ale circulației, nu este depresor miocardic. La pacienții cu hipertensiune arterială, halothanul poate controla T.A. în timpul anesteziei. Doze mici de Fentanyl, 5—10 microg/kg^{-1},

Scanned with OKEN Scanner

asigură o analgezie eficientă. Menținerea relaxării se obține prin perfuzie continuă de atracurium 6 — 8 microg/kg/minut sau vercuronium, 0,8 — 1,0 microg/kg/minut, după tehnica descrisă de Russo și Richard în 1986. Creșterea concentrației de relaxante este indicată clinic și prin monitorizarea transmisiei neuromusculare folosind un stimulator de nerv periferic. Apreciind sfîrșitul operației, se oprește administrarea relaxantului și se urmărește reluarea respirației spontane. Blocul rezidual cu această tehnică este imposibil sub atracurium, iar pentru cel sub vercuronium se antagonizează cu neostigmină. Noi preferăm folosirea de piridostigmină care are un timp de înjumătățire ($T_{1/2}$) mai mare ca neostigmina. Detubarea bolnavului și menținerea unei ventilații spontane eficiente este preferabilă protezării respiratorii postoperatorii.

Considerații intraanestezice

Indiferent de proveniența rinichiului de grefat — de la donator viu sau cadavru — tehnica de anestezie este adaptată terenului, stării clinice a primitorului. Din acest punct de vedere, comparînd anestezia pentru pacientul chirurgical obișnuit cu primitorul pentru transplantul renal este de semnalat incidența crescută a apariției unor accidente sau complicații. În primul plan se situează complicațiile cardiace : tulburările de ritm, edemul pulmonar. Hiper- sau hipotensiunea arterială ca și tulburările ventilatorii pot de asemenea apare în timpul anesteziei. Grefarea rinichiului de cadavru cu glanda suprerenală intactă poate produce modificări acute hemodinamice : hipertensiune arterială, tahicardie ventriculară și alte tulburări de ritm, probabil prin catecolaminele revărsate în circulație.

Aceste date ne obligă să revenim asupra unor considerații sau principii care se urmăresc în timpul anesteziei la primitorul de grefă renală, pentru prevenirea incidentelor și complicațiilor semnalate.

Prezența anemiei, deci a lipsei de transportor de oxigen, care poate favoriza hipoxia și consecințele ei trebuie prevenită prin oxigenarea și ventilația bună și corectarea deficitului de hemoglobină.

Analgezia trebuie să fie de bună calitate pentru a împiedica reacțiile postagresive la stress, tulburările hemodinamice în circulația generală și a circulației rinichiului grefat.

Menținerea tensiunii arteriale la valori acceptabile ; volumul sanguin circulant trebuie să fie normal sau puțin mai mare pentru ca în timpul de revascularizare a grefonului să fie asigurată o perfuzie adecvată, urmărind în același timp evitarea hiperhidratării și apariția edemului pulmonar. Din aceste motive, înlocuirea sîngelui și a lichidelor trebuie efectuată cu prudență în funcție de pierderi și prin monitorizarea PVC. În loc de sînge, masa eritrocitară și eritrocitele spălate pot fi preferabile sîngelui integral. Lichidele pot fi înlocuite prin soluții cristaloide sau coloidale, glucoză 10% sau fructoză-glucoză. Electroliții se administrează numai atunci cînd se cunosc anumite deficiențe preoperatorii sau măsurătorile intraanestezice le semnalează. Acidoza severă va fi compensată intraoperator cu soluții molare de bicarbonat de sodiu.

Un loc deosebit îl constituie prezența hipertensiunii arteriale, frecvent întîlnită la această categorie de pacienți (peste 70%) ea poate duce la apariția celor mai grave și neprevăzute complicații. Utilizarea unor substanțe vasodilatatoare injectabile în timpul anesteziei este deseori necesară. Nitroprusiatul de sodiu (NPS) și Nitroglicerina (NG) sînt substanțe hipotensoare pu-

Scanned with OKEN Scanner

ternice, injectabile, cu durată de acțiune scurtă și, prin aceasta, foarte manevrabile. Domeniul de utilizare al nitroprusiatului de sodiu și nitroglicerinei cuprinde toate situațiile acute în care este necesară realizarea unei vasodilatații în scopul scăderii TA, crescută patologic sau, ameliorării distribuției volemiei, pentru scăderea deliberată a TA, în cadrul tehnicilor de hipotensiune controlată, precum și în situațiile critice în care există o discrepanță între consumul de oxigen miocardic și aportul sanguin miocardic. Bolnavii renali hipertensivi, sub terapie cronică, la care apare fie un puseu acut provocat de o cauză intercurentă, fie nu pot fi controlați în alt mod, beneficiază de terapia prin nitroprusiat și/sau nitroglicerină.

Dozele de Nitroprusiat folosite în general sînt de 1—4 microg/kg^{-1}min^{-1}, iar cele de nitroglicerină de 1—1,5 microg/$^{-1}$ min^{-1}. Administrarea se face fie prin micropicurător, fie prin dispozitive speciale, seringi automate sau pompe peristaltice controlate electronic.

Efectele vasodilatatoare hipotensive la bolnavii în timpul anesteziei sînt evidente. Landry descrie o scădere a presiunii medii sistemice, a rezistențelor sistemice și pulmonare, a presiunii capilare pulmonare și a PVC. Pentru bolnavii hipertensivi renali care sînt sub tratament cronic cu antihipertensive variate, asociate și aplicate în doză mare, NPS și NG, reprezintă singurele soluții pentru îndepărtarea unui puseu malign apărut în cadrul unor momente ca hemodializa sau în perioada transplantării și posttransplantării renale.

Măsuri speciale :

- Încă din inducția anestezică se instalează o perfuzie continuă cu imunosupresivul Ciclosporină (Sandimun) 5 mg/kg 24 h.
- Pentru prevenirea trombușilor în vasele clampate și menținerea fluidității sanguine — sol. de Deytran 40 în ritm lent 200—300 ml.
- Înaintea clampării pediculului vascular injectarea în bolus a 1 000 mg Metilprednisolon (Urbason).
- După revascularizarea grefonului și declampare, pentru favorizarea reluării diurezei — soluții manitol 20% 200 ml sau Furosemid 40—80 mg.

Perioada postoperatorie

Din descrierile anterioare, această perioadă este la fel de dificilă și încărcată de evenimente. Instalarea diurezei poate contribui la desfășurarea evoluției postoperatorii în condiții mai aproape de normal. Reluarea diurezei necesită înlocuirea volum cu volum de apă și electroliți, prin monitorizarea minutată a cantității de urină eliminată. În lipsa instaurării diurezei provocată de prelungirea timpului de ischemie și instalarea necrozei tubulare acute — limitarea la minim a soluțiilor administrate se impune. Uneori este necesară hemodializa pentru îmbunătățirea echilibrului hemodinamic al pacientului.

Prelungirea blocului neuro-muscular sau apariția unei insuficiențe respiratorii necesită protezarea respiratorie cu monitorizarea gazelor sanguine. Oricum oxigenarea pe mască sau sondă nazală este necesară 12—14 h postoperator. Analgezia postoperatorie este obligatorie și poate fi asigurată de diverse medicamente analgetice în funcție de toleranța pacientului față de durere și de evoluția grefei renale. Grața, pareza și vărsăturile postoperatorii sînt rar legate de anestezie. Ele în general recunosc în producerea lor un element local chirurgical sau imunologic care sînt tratate în capitolele respective.

Aportul caloric se asigură prin calcularea unei rații calorice de minim

Scanned with OKEN Scanner

50 cal/kg. Aportul de N în prima zi este evitat. Reluarea alimentației precoce poate asigura o reechilibrare calorică și proteică în funcție de pierderi și necesități.

Din punct de vedere al evoluției postoperatorii, Ivey și colaboratorii împart pacienții cu grefă renală în două grupe : „*low risk*" și „*high risk*". Primii sînt pacienții tineri cu stare de sănătate mai bună intrați recent în stadiul de uremie al I.R.C. Aceștia au în general o evoluție favorabilă. Cel de al doilea grup include pacienții peste 50 de ani și cei care prezintă tulburări coronariene, HTA, tulburări de ritm, insuficiență cardiacă, anemie severă, diabet, pancreatită, sîngerări digestive etc., la care toleranța lor față de agresiunea chirurgicală anestezică este mai puțin suportabilă.

Monitorizarea postoperatorie este continuă asupra parametrilor principali : pulsoximetria, TA, EKG, PVC, temperatură, ionogramă sanguină și urinară, gaze sanguine, diureză.

Considerații anestezice pentru donatorul viu înrudit cu primitorul

Aproximativ 25% din alografe sînt astăzi provenite de la donatorii vii înrudiți cu primitorul. Anestezia pentru recoltarea rinichiului pentru grefă reprezintă o problemă deosebit de importantă.

Evaluarea preoperatorie și pregătirea donatorului

Donatorul de rinichi trebuie să fie sănătos, fără afecțiuni acute sau cronice. Vîrsta maximă admisă este de 65 de ani. Importantă este considerată starea psihică și acceptarea necondiționată a operației de recoltare. În pregătirea psihică, rolul anestezistului este poate mult mai important decît pentru alte intervenții chirurgicale.

Premedicația are scopul de a liniști și calma viitorul „pacient". În acest scop toate medicamentele cu rol sedativ, tranchilizant sînt indicate (Diazepam, Lorazepam, Midazolam etc.). Fiind o operație planificată, terapia de sedare poate începe cu cîteva zile înainte. Medicamentele cu acțiune hipotensoare, antidiureticele, trebuie evitate. Medicamentele alfablocante asigură protecția împotriva vasoconstricției simpatice, rol discutabil în conservarea funcției renale.

În pregătirea donatorului se urmăresc aceleași obiective ca pentru operațiile obișnuite. În mod special, pentru donatorul de rinichi există un protocol special care urmărește asigurarea unui flux sanguin renal optim și o eliminare de urină adecvată. În acest scop protocolul Najarian prevede ca în noaptea precedentă operației se vor perfuza 15 ml/kg glucoză 5% și NaCl 9%, ceea ce asigură o eliminare renală de 1,5 ml/min. Alte protocoale prevăd administrarea de 12,5—25 g Manitol i.v. în momentul cînd chirurgul începe manipularea rinichiului.

Monitorizare

Se vor folosi toate sistemele de monitorizare obișnuite pentru o nefrectomie : pulsoximetrie, EKG, TA, auscultația cardiacă prin stetoscop precordial, saturația de oxigen, eventual PVC.

Anestezia

Deoarece operația de nefrectomie se practică de obicei în decubit lateral, anestezia generală este cea mai indi-

Scanned with OKEN Scanner

cată. Poziția decubit lateral determină anumite probleme care au importanță în evoluția intraoperatorie a pacientului. Întoarcerea venoasă este în dificultate pe de o parte prin flectarea și fixarea membrelor inferioare și mai ales prin compresia asupra aortei abdominale provocată prin ridicarea pileului și flexia bolnavului. Fluxul sanguin pulmonar este modificat la nivelul plămînului care se află dedesubt. Se asociază o reducere a capacității funcționale reziduale și posibilitatea apariției atelectaziei pulmonare. Ca rezultat al modificării W/Q poate scădea oxigenarea. Presiunea pozitivă și relaxarea musculară favorizează expansiunea plămînului superior. Poziția pentru nefrectomie are efecte adverse asupra complianței toracice totale care este redusă cu 17% numai prin ridicarea pilierului. Aceste date le-am prezentat în special pentru a remarca importanța actului operator și anestezia în operația de recoltare a rinichiului pentru transplantare.

După plasarea elementelor de monitorizare se execută anestezia generală în funcție de necesitățile pacientului și preferința anestezistului, cu condiția de a executa o anestezie cu stabilitate hemodinamică. Drogurile care pot provoca o vasodilatație excesivă cu hipotensiune sînt în general contraindicate. Este preferabil de a nu se administra doze mari de medicamente, în special cele cu excreție renală deoarece oricum, rezerva funcțională renală scade după nefrectomie.

Neuroleptanalgezia se poate asocia cu scăderea fluxului urinar, creșterea concentrației urinare și scăderea excreției de săruri, dar efecte similare se remarcă și în timpul anesteziei cu agenți inhalatori. Anestezicele inhalatorii cu efecte potențiale nefrotoxice (Methoxyfluran) sînt total contraindicate. Se va asigura o anestezie de calitate cu analgezie bună și control continuu al oxigenării pentru a preveni hipercapnia care poate duce la vasoconstricția arterei renale. Hipnoanalgezia (Thiopenthal — Fentanyl, Pancuronium — N_2O/O_2) este considerată cea mai adecvată operație de nefrectomie. Stabilitate bună cardiacă, analgezie excelentă și oxigenare perfectă. Unii autori consideră necesară folosirea anesteziei locale la nivelul pediculului renal cu scopul de a preveni instalarea spasmului vascular ca rezultat al manipulărilor asupra rinichiului. Esențial, se consideră asigurarea unui volum circulant foarte bun. Dacă hipotensiunea apare este preferabil să fie administrate substanțe cristaloide și coloide pentru expansiunea volumului circulant și nu vasopresoare.

Substanțele alfa-agoniste produc vasoconstricție renală și consecutiv hipoperfuzia care poate contribui la instalarea NTA asupra rinichiului de transplantat. Koene recomandă pentru îmbunătățirea circulației și creșterea fluxului sanguin renal doze mici de dopamină. În esență credem că o bună hidratare preoperatorie poate fi suficientă pentru a preveni oliguria intraoperatorie, altfel este necesar să creștem intraoperator administrarea de lichide și concomitent manitol (diuretic osmotic). Marea majoritate a protocoalelor anestezice prevăd perfuzia a 12,5 g manitol în perioada de izolare a pediculului renal. Capacitatea diureticelor osmotice (manitol) de a menține fluxul sanguin tubular renal și rolul în protecția rinichiului în timpul și după ischemia renală a fost demonstrat de Myers și colaboratorii ca efect al unei vasodilatații asupra vaselor renale ex-

Scanned with OKEN Scanner

tratubulare şi inhibiţia hormonului antidiuretic. În aceste condiţii, anestezia pentru donatorul de grefă are o importanţă la fel de mare ca şi actul chirurgical şi se recomandă a fi executată de un specialist avizat cu cunoştinţe şi practică în problemele transplantului de organe.

Consideraţii anestezice la prelevarea rinichiului de cadavru

Evaluarea preoperatorie

Astăzi cele mai multe transplanturi de rinichi se fac prin recoltarea de la cadavru — *heart-beating donors* — subiecţi cu moarte cerebrală, cu hemodinamică stabilă şi parametri respiratori normali). Din acest motiv evaluarea preanestezică urmăreşte optimizarea hemodinamicii şi a volumului circulant. Deoarece marea majoritate a acestor donatori sînt în general cu o patologie craniană, deshidratarea prin folosirea diureticelor osmotice este mult folosită. În acest scop se va instala (dacă nu există) un cateter pentru monitorizarea PVC şi se va urmări hidratarea pentru normalizarea volemiei, cu o uşoară tendinţă spre hipervolemie.

Există la ora actuală diverse protocoale sau ghidnl de recoltare *„Minimum Hundreds Criterie"*: TA diastolică mai mare de 100 mmHg, perfuzie tisulară şi oxigenare bună, debit urinar normal (urmărirea debitului urinar reprezintă semnul clinic cel mai valoros al stării funcţionale a rinichiului) etc. Echipa anestezică trebuie să administreze soluţii cristaloide, coloidale sau chiar sînge pentru a încerca stabilizarea hemodinamicii. Folosirea de *low-dose* de dopamină poate ameliora producţia de urină. Administrarea altor substanţe vasoactive va fi efectuată după consultul cu alte echipe care ar dori prelevarea altor organe.

Atitudinea anestezistului este deosebit de dificilă — din punct de vedere moral — operaţia de recoltare se desfăşoară fără anestezie. Medicamentele analgezice nu mai sînt necesare — relaxarea musculară trebuie însă asigurată pînă la prelevarea rinichiului. Importantă este menţinerea unei respiraţii cu presiune pozitivă, FiO_2 1,0, CO_2 normal şi o saturaţie mare de O_2 măsurată continuu prin pulsoximetru. Administrarea de manitol, heparină 10 000 u şi dopamină 300 microg/minut care precede recoltarea cu cel puţin 15 minute se va face conform protocolului stabilit. După recoltare se opreşte protezarea respiratorie.

Bibliografie

1. BASTRON, R. D., BAILEY, G. L., DEUTSCH, S., VANDAM, L. D. (1969) — Anaesthesia for patients with chronic renal failure for renal homotransplantation. Anaesthesiology nr. 30, p. 335—336.
2. BASTRON, R. D., DEUTSCH, S. (1976) — Anaesthesia and the kidney. Grune & Straton. New York.
3. BENCINI, A. F., SCAF, A. J., SOHN, Y.J. şi alţii (1986) — Disposition and urinary excretion of vercuronium bromide in anaesthetised patient with normal renal function or renal failure. Anaest. Analg. nr. 15, p. 245—251.
4. BIKHAZI, G. B., LEUNG, I., FOLDES, F. F. (1983) — Ca-channel blokers increase potency of neuro-muscular blocking agents in vivo. Anaesthesiology nr. 59, p. 269—275.
5. COZANTIS, D., HAAPENEN, E. (1979) — Studies on muscle relaxants during haemodialysis. Acta Anaest. Scand. nr. 23, p. 225—229.
6. CRONNELLY, R., STANSKI, D. R., MILLER, R. D. şi alţii (1979) — Renal

Scanned with OKEN Scanner

8.

Tratamentul imunosupresor şi adjuvant în transplantarea renală

A. POPESCU

Paradoxal, sistemul nostru imunitar care ne salvează de la moartea prin infecţii, distruge şi elimină substanţele şi corpurile străine care pot invada organismul, reprezintă în transplantarea de organe principalul obstacol în acceptarea organului grefat şi al menţinerii sale funcţionale.

Din aceste motive, există o luptă continuă între gazdă şi grefă care constituie mecanismul de respingere sau reacţia de rejet. Acest proces al rejecţiei este imunologic, în esenţă el constă în distrugerea ţesuturilor străine printr-un proces complex celular şi umoral, al gazdei împotriva grefei. Porter, în 1967, împarte aceste reacţii de respingere în hiperacute, acute şi cronice.

De la începutul transplantării renale, reacţia de rejet a constituit preocuparea majoră a găsirii posibilităţilor de a reduce răspunsul imunitar pentru ca în acest fel gazda să tolereze organul grefat.

Din punct de vedere istoric au existat multe încercări şi modalităţi de tratament care, pe parcurs, s-au dovedit ineficiente, unele agresive şi, din acest motiv, au fost abandonate (radioterapia întregului organism, drenajul canalului limfatic toracic, splenectomia, timectomia şi altele, pe care le vom discuta mai tîrziu pentru valoarea lor cel mult istorică).

Primele substanţe capabile de a suprima sau deprima răspunsul imunitar, imunosupresoarele, au fost produse de sinteză chimică. În 1958, R. Schwartz a arătat că 6-mercatopurina (6-MP) poate suprima apariţia anticorpilor contra albuminelor bovine. În 1959, Schwartz şi Damashek au demonstrat că 6-MP poate induce apariţia unei toleranţe imunologice la şoareci. Peste 1 an, în 1960, R. Calne dovedeşte că 6-MP poate ameliora rejetul alografelor de rinichi la cîine. În 1961, Elion şi colaboratorii au sintetizat azathioprina şi imidazolul din 6-MP. Imediat, Calne reia experimentele pe animale care dovedesc că acestea sînt superioare, ca efecte imunosupresoare şi, mai ales, au o acţiune toxică mai mică. Din acest moment, Murray, la Peter Brent Brigham Hospital în Boston, introduce terapia imunosupresoare în transplantarea la om şi începe perioada acceptării acesteia ca metodă de tratament a insuficienţei renale terminale. În 1962, tot la Peter Brent Brigham Hospital, se foloseşte cortizonul pentru tratamentul crizelor de rejet în transplantările cu rinichi de donator viu. Mulţi ani acesta rămîne ca tratament numai pentru crizele de rejet (Kreis şi colab. 1978), pentru ca apoi să constituie una din schemele de tratament continuu. Iniţial a fost folosit prednisonul şi ceva mai tîrziu înlocuit cu prednisolonul. Aceste două imunosupresoare reprezintă astăzi terapia convenţională.

Scanned with OKEN Scanner

Cunoştinţele asupra imunosupresiei se dezvoltă rapid. În ultimii ani se descoperă noi şi originale imunosupresoare. Cel mai important şi cel care a revoluţionat deja transplantarea renală este Cyclosporina A. Efectele Cyclosporinei A asupra prelungirii supravieţuirii alogrefelor sînt remarcabile, în timp ce unele efecte secundare nedorite diminuează.

Astăzi, tratamentul episoadelor de rejecţie, ca şi terapia imunosupresoare în general s-au îmbogăţit prin noi preparate de seruri antilimfocitare şi mai ales prin anticorpii monoclonali anticelule T.

În continuare însă azathioprina şi steroizii rămîn în atenţia centrelor de transplantare renală, iar apariţia diverselor metode de terapie, în funcţie de evoluţia bolnavului, au dus la diverse scheme de tratament cu un singur imunosupresor (în mod special cyclosporină), monoterapia, pînă la schemele cu două sau trei imunosupresoare (tripla terapie). Efectele clinice sînt deosebit de încurajatoare, toleranţa grefei, reducerea crizelor de rejet şi prelungirea supravieţuirii fiind în ultimii ani superioare perioadei de început.

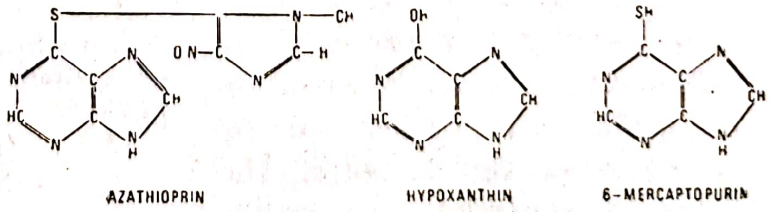
În prezentarea noastră vom urmări medicaţia imunosupresoare păstrînd legătura cu perioadele istorice, deşi numărul mic de ani de cînd se foloseşte are o importanţă destul de redusă. Cronologic însă, aceasta corespunde unei perioade de dezvoltare a cunoştinţelor medicale şi, nu în ultimă instanţă modificării unei atitudini, atît a personalului medical, cît şi a pacienţilor faţă de această nouă formă de tratament — terapia prin transplantare de organe.

În acest fel, transplantarea renală a devenit metoda de preferat în terapia insuficienţei renale terminale. Din acest punct de vedere, produsele pe care le vom discuta în acest capitol sînt exclusiv alese din cele care au dovedit un rol în prelungirea supravieţuirii grefelor, avînd puterea cea mai mare contra reacţiei de respingere şi cea mai mică toxicitate posibilă pentru primitor. Pentru folosirea lor în transplantarea renală este necesară cunoaşterea farmacodinamiei şi farmacocineticii drogurilor pe care le utilizăm în vederea stabilirii schemei de tratament care trebuie adaptată evoluţiei pacientului şi a funcţiei renale.

Azathioprina

Lucrările mai vechi care încep în 1942 ale lui Hitchings şi mai tîrziu Elion (1952) asupra thiopurinelor, 6-mercatopurina (Purinethol), conduc în 1961 la sintetizarea azathioprinei (Imuran sau Imurel). Din punct de vedere chimic 6-MP este un derivat din hipoxantină, iar azathioprina este un derivat nitroimidazol al 6-MP (fig. 32).

Metabolism. Azathioprinul (Imuran-Imurel) este metabolizat în ficat înainte de a deveni activ. Calea metabolică o constituie transformarea în



Formula chimică

Fig. 32 — Formula chimică a azathioprinei şi a principalelor thiopurine din care a fost sintetizată.

Scanned with OKEN Scanner

6-MP şi în metaboliţi activi. Din studii clinice se crede că metabolitul activ este acidul thio-inosinic.

Datorită diferenţelor în activitatea şi dozele azathioprinei şi 6-MP se pare

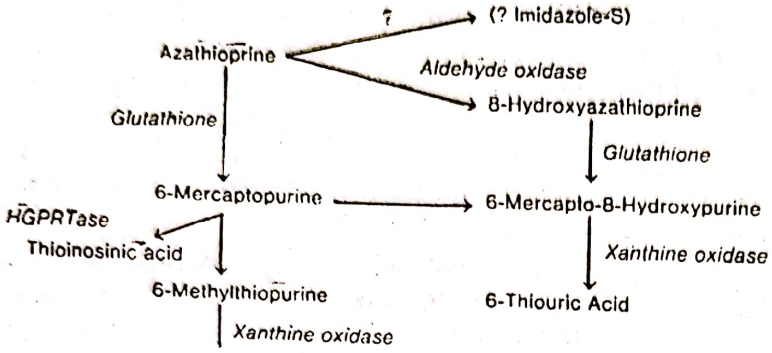


Fig. 33 — Schema metabolismului azathioprinului.

că există şi alte căi de metabolizare independente de 6-MP. Prin testul inhibiţiei spontane a rozetelor s-a dovedit că azathioprina şi 6-MP sînt active numai prin intermediul metaboliţilor. În fig. 33, Hamburger propune o schemă a metabolismului azathioprinei în care este arătat rolul xanthin-oxidazei în degradarea azathioprinei, după ce aceasta a fost transformată în 6-MP (fig. 33).

Această constatare este foarte importantă deoarece rolul xanthioxidazei în catabolizarea drogului dovedeşte că administrarea concomitentă de allopurinol (inhibitor al xanthinoxidazei) este foarte periculoasă prin creşterea puterii imunosupresoare şi toxicitatea azathioprinei.

Acţiunea azathioprinei în transplantarea renală. Efectele azathioprinei sînt complexe şi încă incomplet explicate. Mussch şi colab., în 1976, demonstrează in vitro că atît azathioprina cît şi 6-MP blochează producerea de interleukine-2 (IL-2) al căror rol în reacţia de rejet a fost prezentat în capitolul de imunologie. Această inhibare sau blocare a producerii de interleukine este probabil elementul principal prin care acţionează azathioprina în procesul de imunosupresie.

În afară de această explicaţie asupra mecanismului de acţiune a azathioprinei ca şi a altor antimetaboliţi (Cyclophosphamidă — Endoxan, Methylhydrazină — Natulan, Brenidin, anticoagulante şi altele) există alte patru explicaţii sau ipoteze. Acestea sînt legate de succesiunea evenimentelor imunologice care intervin în procesul de reacţie imunologică a organismului primitorului faţă de un alotransplant. Ele reprezintă un proces succesiv şi, aşa cum a fost prezentat în capitolul de imunologie, sînt: recunoaşterea antigenelor de transplant, stimularea limfocitelor specializate, proliferarea celulelor sensibilizate şi acţiunea efectoare a acestora asupra grefonului.

Aceste ipoteze sînt greu de dovedit, practic ele au derivat din argumente imunologice. Este sigur însă că acţiunea de inhibare a sintezei acizilor nucleici, DNA şi RNA de către acidul inosinic (rezultat al metabolismului) constituie un element care contribuie la întîrzierea diferenţierii celulare — deci a mitozelor — şi proliferării celulelor sensibilizate — limfocite timodependente şi astfel contribuie la blocarea răspunsului imunitar mediat celular.

Absorbţia azathioprinei. Azathioprina este absorbită pe cale orală rapid şi într-o proporţie foarte mare (80%). După 15 minute apare concentraţia cea mai mare în circulaţia sanguină care începe să scadă după 1—2 ore pînă la eliminarea în 24 de ore,

dar rămîne activă pentru o lungă perioadă prin acumularea în țesuturi și din acest motiv o singură doză zilnică este suficientă.

Eliminare. Azathioprina și metaboliții sînt eliminați pe cale renală. Metaboliții fiind însă inactivi, activitatea imunosupresoare și toxicitatea nu sînt influențate de insuficiența renală, ceea ce determină ca dozele să nu fie modificate.

Dozele de azathioprină. Doza terapeutică obișnuită este considerată 3 mg/kg /zi. Această doză este variabilă în funcție de starea clinică a pacientului (starea funcțională hepatică, renală și hematologică) și mai ales de momentul administrării și a combinației terapeutice, a schemei de tratament. Dozele zilnice diferă deci în mod practic de toleranța individului și ele se stabilesc în funcție de evoluția în timp a grefei renale, de asocierile de medicamente imunosupresoare și de timpul scurs de la momentul grefei. Din acest motiv există numeroase scheme de tratament care prevăd administrarea imuranului înaintea grefei renale (la primitorii de grefă de la donator viu) 5 mg/kg/zi timp de 2—3 zile. La pacienții cu grefă de la donator cadavru administrarea se face imediat după transplantare 3 mg/kg/zi, primele 5 zile, după care dozele se reduc la 2 mg/kg/zi, toată viața. Stabilirea dozei este însă legată de prezența diurezei și modificată în funcție de evoluția grefei.

Asocierea cu steroizi și/sau ciclosporină are drept urmare reducerea dozelor și adaptarea lor în funcție de evoluția pacientului și a protocolului centrului de transplantare. Multe centre de transplantare renală folosesc încă drept terapie imunosupresivă asocierea Imuran-Prednison care, așa cum am mai spus, este cunoscută ca terapie convențională. Ea reprezintă în continuare baza tratamentului imunosupresiv, cel puțin la noi în țară.

Existența a numeroase alte protocoale la care am aderat și noi, le vom prezenta într-un capitol special.

Efecte secundare. În general este bine tolerată dar nu este lipsită de efecte secundare, unele destul de importante. Asocierea cu alte imunosupresoare poate însă exacerba unele efecte și duce la apariția unor complicații care reprezintă din acest motiv aspectul dramatic al tratamentului imunosupresor al pacientului cu transplant renal.

1. *Efecte hematologice.* Cele mai importante efecte secundare ale azathioprinei sînt cele hematologice. Aplazia medulară este rară dar posibilă. Cel mai frecvent sînt afectate leucocitele. Leucopenia poate apărea la doze variabile, ea depinde de sensibilitatea individuală. Uneori apare la doze de 2—2,5 mg/kg/zi, dar unii pacienți nu tolerează nici dozele de 0,5 mg/ /kg/zi. Reducerea dozelor zilnice se impune adeseori cu tot riscul scăderii imunodepresiei necesare toleranței grefonului. Efectul asupra eritrocitelor este mai rar, dar se poate manifesta prin anemie normocromă.

2. *Disfuncții hepatice.* Frecvența hepatitelor în cursul tratamentelor cu azathioprină a fost deseori semnalată. Legătura cu tratamentul este greu de făcut, mai ales că la mulți pacienți care au fost în dializă cronică, existența hepatitelor virale este destul de des semnalată.

3. *Căderea părului.* Alopecia a fost semnalată la unele paciente de sex feminin, mecanismul este necunoscut.

4. *Leziunile cutanate sub diverse forme* (acnee, eritem, herpes) sînt deseori întîlnite.

5. *Complicații infecțioase sau virale.* Deoarece acestea sînt cele mai obișnuite și grave

Scanned with OKEN Scanner

probleme cu care se confruntă atît pacienţii cît şi personalul medical, în evoluţia pacienţilor cu grefă renală, le vom prezenta într-un capitol special. Totuşi, în ceea ce priveşte azathioprina, este de remarcat faptul că ea singură, prin efectul imunodepresor, nu favorizează în mod deosebit apariţia şi dezvoltarea afecţiunilor microbiene. O explicaţie ar putea fi faptul că acţiunea sa se manifestă asupra imunităţii mediate celular fără a influenţa imunitatea de tip umoral. Dar, aşa cum vom vedea mai departe, asocierea imunodepresoarelor se manifestă nu numai în efectul lor terapeutic, ci şi în accentuarea şi efectelor lor secundare.

Steroizii (corticolzii)

Primele date despre afectarea sistemului imun de către hormonii steroizi datează încă din 1920. Dar cei care în mod evident au dovedit acest rol au fost Germuth şi Ottinger care, în 1950, arată rolul cortizonului în prevenirea reacţiei de hipersensibilitate (tip Arthus). În 1951, Billigham, în urma unor numeroase experienţe, prezintă rolul cortizonului în prelungirea supravieţuirii grefelor de piele. Au urmat şi alte constatări şi cercetări, dar ele culminează în 1960, la Peter Brent Brigham Hospital, cînd se obţine primul succes în reversarea episoadelor de rejet la transplantările de rinichi proveniţi de la donatori vii. Din anul 1962, el intră definitiv în categoria imunosupresoarelor care sînt utilizate în terapia posttransplant, la început numai pentru crizele de rejet, iar ulterior a constituit parte integrantă a terapiei imunodepresiei numită astăzi convenţională, în transplantarea renală, rol care îi conferă o importanţă istorică.

La început, prednisonul a fost primul corticosteroid utilizat în transplantare. Pe parcursul anilor a fost înlocuitcu prednisolonul per oral şi metilprednisolonul (Urbason, Medrol) parenteral, care are efecte antiinflamatoare mai mari şi o mai redusă reţinere de sodiu în organism.

Farmacologia corticoizilor este complexă. În sînge, ei sînt legaţi în proporţie de 90 %, de proteinele plasmatice, în mod special de transcortină (glicoproteină) şi de albumine. În metabolismul lor, ficatul joacă rolul cel mai important. Metaboliţii sînt inactivi iar eliminarea lor este pe cale renală. După Zukoski rezultă că insuficienţa renală nu accentuează efectele biologice ale corticoizilor. Modul de acţiune al steroizilor constituie încă obiectul a multor discuţii şi explicaţii. Mannick consideră că in vitro steroizii produc inhibarea : fagocitozei, sintezei proteinelor, anticorpilor şi au o activitate anticomplementară.

Acţiunea corticoizilor este evident eficientă numai în asociere cu alte imunosupresoare (efect adiţional). Din acest motiv, se pare că efectul lor imunosupresor direct este mai redus şi că acţiunea lor principală este cea antiinflamatorie. Fără îndoială că pe anumite căi au şi efecte imunosupresoare, în mod special în doze mari, asupra limfocitelor T. Ca mod de acţiune, steroizii împiedică proliferarea limfocitelor (aceasta se petrece de obicei după contactul celulei T cu antigenul), Dupont 1986. Aceasta dovedeşte că steroizii au acţiune imunosupresoare cînd ei sînt administraţi înaintea antigenului şi se manifestă asupra macrofagelor şi celulelor timodependente, principalele celule efectoare ale răspunsului imun.

Scanned with OKEN Scanner

O altă ipoteză ar fi inhibarea legăturii între monocite și limfocite în derularea răspunsului imunitar (Gerrard 1984). Efectul dozelor mari de prednisolon sau metilprednisolon în tratamentul crizelor de rejet, care este evident după 1—2 ore sau chiar mai rapid, este greu de explicat prin efecte imunosupresoare pure în acest scurt interval, ci mai degrabă prin acțiunea lor puternic antiinflamatorie, care împiedică aglomerarea celulelor imunocompetente la nivelul circulației în grefon.

Dozele de steroizi. În practică este dificil de a găsi doza optimă eficientă pentru a obține efectele dorite fără efectele secundare specifice. În general, pentru tratamentele de lungă durată 0,25—0,50 mg/kg/zi, iar pentru crizele de rejecție, 3—4 mg/kg/zi. Multe centre folosesc doze masive de steroizi în tratamentul crizelor, de rejecție, de exemplu 1 g i.v. metylprednisolon (Solumedrol), 2—4 zile.

O altă problemă importantă este ritmul de administrare, marea majoritate administrează o doză unică zilnic. Ackerman și colab. consideră mai indicată administrarea la fiecare două zile pentru a preveni apariția sindromului Cushing. Discuțiile asupra dozelor și ritmului continuă și sînt încă nelămurite.

Efectele secundare ale steroizilor. Efectele secundare ale steroizilor sînt aceleași în transplantarea renală ca și în alte indicații ale corticoterapiei. Fără îndoială că steroizii contribuie în mare măsură la apariția complicațiilor în posttransplant și constituie cauza majoră a creșterii morbidității și mortalității. Legătura între incidența acestor complicații și doza zilnică administrată a determinat reducerea dozelor folosite, fapt care, se pare, nu a contribuit la afectarea efectului imunodepresor în transplantarea renală (Walker 1987).

Lista complicațiilor este bogată și prezintă unele aspecte deosebit de grave. Acestea vor fi tratate într-un capitol separat. Pentru primul moment le vom enumera pe cele mai importante.

Substanțele steroide favorizează apariția și evoluția gravă a infecțiilor microbiene și virale. Prin mecanismele cunoscute sînt la originea hemoragiilor digestive și a perforațiilor gastro-duodenale sau la nivelul colonului. Tulburările pancreatice, pancreatita acută pot să apară în cursul tratamentului. Instalarea diabetului, mai ales juvenil, a fost constatată la numeroși pacienți cu corticoterapie. Tulburările oculare (cataracta) pot apărea la pacienții tratați cu doze mari de steroizi. Tulburările endocrine, obezitatea și sindromul Cushing sînt prezente la toți bolnavii, mai ales în primele luni de tratament cînd, de obicei, dozele folosite sînt în general mai mari. În tratamentele de lungă durată, steroizii contribuie la instalarea hipertensiunii arteriale (cel puțin 50% din pacienți). Apariția tulburărilor psihice este uneori semnalată, ceea ce impune întreruperea tratamentului. Adeseori se constată tulburări osoase, osteoporoză și necroză aseptică de cap femural.

Întreruperea tratamentului sau reducerea dozelor poate declanșa un episod de rejet cu consecințe dezastruoase.

Tratamentul imunosupresor convențional

Vom prezenta în continuare posologia azathioprinului și cortizonului împreună, deoarece încă de la început combinația acestor imunosupresoare a constituit metoda de tratament în transplantarea renală, iar astăzi este cunoscută sub denumirea de tratament imunosupresor convențional. La ora actuală există numeroase scheme de tratament, fiecare

Scanned with OKEN Scanner

centru de transplant renal are schema sa proprie, care este în mare parte consecința experienței personale, derivată însă din rezultatele obținute și informațiile din literatura de specialitate sau contactul cu alte echipe medicale specializate în această formă de tratament. Adaptarea ei se face de la caz la caz, în funcție de condițiile oferite de evoluția pacienților, de starea funcțională a grefonului și apariția eventuală a unor complicații imunologice sau secundare terapiei imunodepresoare.

De mulți ani, tratamentul cu azathioprin (Imuran) și steroizi (Prednison) a constituit singura metodă. Astăzi, prin apariția cyclosporinei, el a trecut pe un plan secundar în multe centre de transplant renal. Totuși, pentru încă mulți el rămîne în continuare baza tratamentului imunosupresor în transplantarea renală deoarece costul tratamentului cu cyclosporină este încă mare, iar pentru măsurarea concentrației sanguine a cyclosporinei este necesară o aparatură complicată și greu accesibilă. Din acest motiv, în secția noastră de transplant renal nu am folosit în terapia imunosupresoare posttransplant decît tratamentul convențional (Imuran, Prednisolon) al cărui rezultat se încadrează în limitele și rezultatele generale ale evoluției pacienților cu grefă renală din centrele de transplantare renală cu o îndelungată practică în acest domeniu.

Terapia preoperatorie și intraoperatorie

Terapia preoperatorie este folosită în mod special în cazurile de transplante planificate, deci atunci cînd rinichiul pentru transplant provine de la un donator rudă cu primitorul.

Tehnica de administrare este variabilă ca durată și cantitate. În cazurile noastre, la care transplantele renale au fost efectuate cu rinichi de la donatori vii, am administrat azathioprină *per os* în doze de 3— 5mg/kg/zi cu 2—3 zile înaintea zilei planificate pentru operația de transplantare. Nu am folosit administrare intravenoasă în nici un caz.

Administrarea steroidului a fost efectuată în preziua transplantului, deseori pe cale orală în doză unică de 2—3 mg/kg/zi — prednisolon.

Deși Borel și Schwartz consideră că administrarea preoperatorie este lipsită de valoare, deoarece prin anumite experimente efectuate pe șoareci pretratamentul cu azathioprin nu modifică răspunsul imun, totuși numeroase centre de transplant renal folosesc această tehnică.

Intraoperator, indiferent de proveniența grefei *(living* sau *cadaver donor)*, după efectuarea anastomozelor vasculare și înaintea declampării vasculare se va injecta în bolus 1 g de Metylprednisolon (Urbason, Solu-Medrol).

În ziua operației se administrează, în funcție de toleranța digestivă, azathioprin (Imuran) 3—5 mg per os sau intravenos, în administrare unică.

Tratamentul de menținere în primul an

Tratamentul convențional imunosupresiv care are la bază Imuranul și Prednisolonul a reprezentat pentru majoritatea centrelor, în ultimii 20—25 de ani, singura modalitate eficientă de terapie imunosupresivă. În decursul anilor, în mare parte influențată de apariția diverselor complicații, atitudinea specialiștilor în terapia imunosupresivă de lungă durată a oscilat între două tendințe. Prima, care de

Scanned with OKEN Scanner

fapt corespunde și perioadei de început, a fost folosirea dozelor mari de imunosupresive *(High-dose)* (tabelul VI).

TABELUL VI

TRATAMENTUL CONVENȚIONAL CU DOZE MARI (HIGH-DOSE)

Perioada	Prednisolon	Azathioprin
1 zi	100 (0.10)	2—3
1 săptămînă	100 (0.70)	2—3
1 lună	50 (2.24)	2—3
4 luni	20 (4.74)	2—3
6 luni	10 (5.69)	2—3
9 luni	10 (6.61)	2—3

Mai tîrziu, prin 1980, Mc Geown a constatat că supraviețuirea grefei este la fel de bună, iar incidentele și complicațiile legate de terapia prin steroizi mai redusă dacă în terapia imunosupresivă se folosesc doze mici *(Low-dose)* (tabelul VII).

TABELUL VII

TRATAMENTUL CONVENȚIONAL CU DOZE MICI (LOW-DOSE)

Perioada	Prednisolon	Azathioprin
1 zi	20 (0.02)	2—3
1 săptămînă	20 (0.14)	2—3
1 lună	20 (0.60)	2—3
4 luni	20 (2.40)	2—3
6 luni	20 (3.64)	2—3
9 luni	10 (5.02)	2—3

Un studiu efectuat de Chan, 1981, și Morris, 1982, au comparat două grupe de pacienți care au primit doze mari și alții doze reduse. Grupul cu *low-dose* au primit prednisolon 30 mg/zi, o singură doză dimineața, primele 60 de zile, cu o reducere ușoară în următoarea perioadă. Acest grup a primit metilprednisolon 1 g i.v. ziua a 4-a, a 6-a, a 7-a și a 8-a după transplantare. Rezultatele comparate cu grupul care a primit *high-dose* au fost similare primului grup în ceea ce privește procentul de supraviețuire, mai puțin (deși nu semnificativ), complicațiile.

Deși rezultatele încă nu sînt concludente asupra ratei de supraviețuire a funcționalității grefei, avantajele dozelor mici în diminuarea complicațiilor steroizilor înclină balanța pentru ultima formă de tratament. Walker (1987) consideră că reducerea dozelor de steroizi cu menținerea unor doze crescute de azathioprin reprezintă totuși cea mai indicată schemă de tratament.

Funcția renală și tratamentul imunosupresor. În condițiile în care grefa nu este funcțională și mai ales în perioada inițială a necrozei tubulare acute, Mc Geown, 1977—1980, consideră necesară reducerea dozelor datorită efectelor insuficienței renale în metabolismul și excreția imunosupresoarelor și chiar al azotemiei care accentuează leucopenia.

Tratamentul imunosupresor de lungă durată

Tratamentul imunosupresor este continuat toată viața, în raport cu gradul de funcționare al grefei și starea clinică a pacientului. El reprezintă singura modalitate de asigurare a supraviețuirii grefei. Așa cum am mai spus, cu acest tratament, rata de supraviețuire a grefei este în general limitată. Datele din literatură, în mare parte, arată o supraviețuire de 5—7 ani. Există însă și cazuri la care supraviețuirea grefei este mai lungă.

De exemplu, bolnavul M.T., transplantat în luna mai 1980 în centrul de transplant renal Fundeni, este astăzi într-o stare clinică generală și funcțională renală deosebit de bună, după 11 ani de la efectuarea grefei renale.

Tratamentul de menținere în timp se bazează pe doze reduse de prednisolon (10 mg/zi) și menținerea dozelor de azathioprin la nivelul de 2 mg/kg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Așa cum am precizat, există numeroase scheme de tratament. Acestea variază după diverse centre. La Royal Melbourne Hospital, azathioprina calculată în funcție de greutate, între 0—2 ani de la transplantare — 2,5 mg/kg/zi, peste 2 ani — 1,75 mg/kg/zi, iar prednisolonul sub 6 luni — 0,375 mg/kg/zi, după 9 luni — 0,15 mg/kg/zi.

La 13 februarie 1980 am efectuat primul transplant renal la Spitalul Clinic Fundeni. În perioada în care am început activitatea de transplantare, în centrele de transplantare renală din Europa predomina terapia imunosupresivă cu doze mari. Pentru perioada de început am adoptat o schemă terapeutică preluată de la Spitalul Saint Luck, Bruxelles (Van Ypersel de Strihou), respectiv :

1. Imuran 1,5—2,5 mg/kg/zi—doză adaptată în funcție de leucocitoză și starea funcțională renală. Primele zile postoperator, administrarea a fost i.v. Trecerea la terapia per orală a fost făcută imediat ce toleranța digestivă a permis aceasta.

2. Cortizon :

Ziua operației și postoperator	Urbason (i.v.)	Prednisolon (per os)
Ziua 1	1 g	—
Ziua 2	1 g	—
Ziua 3	750 mg	—
Ziua 4	500 mg	—
Ziua 5	250 mg	—
Ziua 6—14	120 mg	—
Ziua 15—21	80 mg	40 mg/zi
Săptămîna 4	—	40 mg/zi
Săptămîna 5—6	—	35 mg/zi
Săptămîna 7—8	—	30 mg/zi
Luna 3	—	25 mg/zi
Luna 4—8	—	20 mg/zi
Luna 9—12	—	15 mg/zi
Următorii ani	—	10 mg/zi

În ultimii ani, modificarea concepției terapiei imunosupresive prin diminuarea dozelor de steroizi a cîștigat majoritatea centrelor de transplantare renală, fapt care ne-a determinat să adoptăm terapia imunosupresivă cu doze mai reduse.

Schema de tratament a fost efectuată în condițiile evoluției fiecărui caz în parte.

Dozele de Imuran au fost aceleași, 1,5—2 mg/kg/zi administrate i.v. în primele zile, apoi per os în continuare.

Dozele de steroizi au fost reduse într-un ritm mai rapid. Am menținut în continuare administrarea intravenoasă pentru primele cinci zile după care am trecut la administrarea per orală cu doze reduse săptămînal. Ultimele cazuri au fost tratate după următoarea schemă :

Perioada	Urbason (i.v.)	Prednisolon (per os)
Ziua 1	500 mg	—
Ziua 2—4	250 mg	—
Ziua 5—7	125 mg	15 mg/zi
Ziua 8—14	—	40 mg/zi
Săptămîna 3	—	30 mg/zi
Săptămîna 4	—	25 mg/zi
Luna 2—6	—	20 mg/zi
Luna 6—12	—	15 mg/zi
De la un an	—	10 mg/zi

Rezultatele, în raport cu dozele administrate, au fost nesemnificative, atît pentru evoluția funcțională a grefei, cît și pentru eventualele efecte secundare ale terapiei imunosupresive.

Tratamentul crizelor de rejet

În evoluția pacienților cu grefă renală, funcția grefei se poate altera de cele mai deseori brutal, în orice moment al evoluției sale, prezentînd semne clinice uneori zgomotoase, alteori greu de observat. Acest fenomen, denumit criză de rejet (criza transplantului), a fost și este în continuare elementul cel mai important al evoluției pacienților cu transplant renal. Cunoscute încă de la primele trans-

Scanned with OKEN Scanner

plante renale denumite de Porter în 1967, ca hiperacute, acute sau cronice latente, ele reprezintă urgența majoră în transplantarea renală. Uneori acțiunea tratamentului este spectaculoasă, alteori ea este fără rezultat. Apariția lor în primele zile reprezintă în general un semn de evoluție nefavorabilă. Deseori, după J. F. Bach, apariția crizelor tardive sînt considerate ca avînd un prognostic rezervat. Kauffman consideră că incidența acestei complicații nu este legată de dozele imunosupresive steroide utilizate.

Frecvența, intensitatea și reversarea crizelor de rejet au fost mult ameliorate odată cu noile tratamente, mai ales cu cyclosporină.

Tratamentul de bază continuă să fie reprezentat de steroizi, folosind doze mari fie oral, prednisolon 200 mg, zilnic, timp de trei zile sau intravenos metilprednisolon, 1 g zilnic, timp de trei zile. Folosirea globulinei antilimfocitare și a anticorpilor monoclonali anticelule T constituie o posibilitate de succes a terapiei episoadelor de rejecție.

Walker și D'Apice consideră că multe episoade de rejecție rezistente la steroizi răspund la antilimfocyte-globulin sau la orthoclone (OKT_3).

În cazurile noastre am întîlnit 3 rejeturi supraacute, 9 în primele opt zile, 8 peste șase luni și 7 rejeturi cronice. Tratamentul de bază a fost întotdeauna Metilprednisolonul i.v., 1 g zilnic, timp de 3 zile. Rezultatele au fost foarte bune la cele care au apărut în primele 8 zile și la cele din perioada 6—9 luni după transplantare.

Faptul că nu am avut posibilitatea tratării crizelor de rejet prin asocierea cu seruri antilimfocitare, anticorpi monoclonali sau cyclosporină pentru completarea terapiei imunosupresive reprezintă una din marile probleme ale tratamentelor imunosupresive în transplantarea renală din țara noastră. Totuși, în condițiile unor posibilități reduse și a unor dificultăți organizatorice, am reușit să menținem permanent un interes și o preocupare pentru continuarea acestei activități începută cu 10 ani în urmă.

Cyclosporina

Cyclosporina A (CyA : OL 27—400) produsă de firma Sandoz sub denumirea comercială de Sandimmun, este la ora actuală cel mai puternic drog imunosupresiv folosit în transplantarea de organe.

Cyclosporina este un metabolit izolat din bulionul de cultură din Tolypocladium imflatum Gams și Trichoderma polysporum (Link, Pers, Rifai). Izolarea a fost efectuată de Dreyfuss în 1976. Cel care descoperă proprietățile imunosupresoare ale Cyclosporinei este Borel în 1976. Numeroși cercetători continuă experiențele pe animale (Kostalis 1977, Calne și White 1977, Green și Allison 1978) care confirmă proprietățile remarcabile ale preparatului în terapia imunosupresivă. În urma acestor cercetări încep experimentările clinice la Cambridge în 1978, iar în 1979, Calne, prin numeroase încercări clinice dovedește că noul drog este cel mai puternic imunosupresor în toate formele de transplant de organe.

Structura chimică a Cyclosporinei. Structura chimică este complicată și este formată din polipeptide constînd din 11 aminoacizi, stabiliți prin degradare chimică și analize cristalografice de către Rüegger și Petcher, prezentînd o structură chimică extrem de complicată în care lanțul de

Scanned with OKEN Scanner

aminoacizi ocupă poziţii diferite (fig. 34).

Este insolubilă în apă dar foarte solubilă în mulţi solvenţi organici şi lipide.

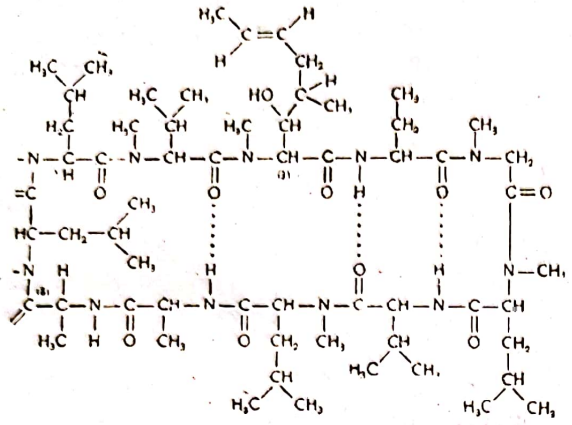


Fig. 34 — Structura moleculară a Cyclosporinei A.

Absorbţie. Administrată pe cale orală se absoarbe la nivelul intestinului subţire într-o proporţie care variază de la 4% la 26% (Kahan). Absorbţia creşte cu durata tratamentului. În tratamentele de lungă durată ajunge la o biodisponibilitate între 10% şi 57%. Concentraţia maximă în sînge şi plasmă apare între două şi patru ore după administrare. Existenţa unor diferenţe de absorbţie între diferiţi pacienţi şi mai ales în tratamentele cronice constituie o dificultate în prescrierea şi urmărirea tratamentului.

Biodisponibilitatea drogului este influenţată de mulţi factori, vîrstă, tulburări gastro-intestinale sau alimentaţie.

Distribuţia. În organism este distribuită în toate ţesuturile, iar volumul de distribuţie este în medie 3,5—13/kg. Cea mai mare parte este legată de proteinele plasmatice (85—90%) şi mai ales de eritrocite.

Metabolism. Calea cea mai importantă de metabolizare este la nivelul ficatului prin citocromul P-450 şi sistemul enzimatic care duc la biotransformarea drogului şi metabolizarea în 15 metaboliţi.

Excreţia. Calea esenţială de eliminare a Cyclosporinei şi a metaboliţilor este biliară, o mică parte, 6%, se excretă urinar.

Timpul de înjumătăţire, $T_1/_2$, este, după Wood şi Lemaire, între 14 şi 27 de ore.

Cunoaşterea acestor elemente de farmacocinetică este absolut necesară deoarece reiese clar că între administrarea drogului şi acţiunea lui intervin o serie de elemente specifice care explică variaţiile individuale ale acţiuni sale şi dificultatea conducerii tratamentului în administrarea de lungă durată.

Medicamente care influenţează acţiunea Cyclosporinei. Drogurile care interacţionează cu Cyclosporina produc în general fie o creştere fie o scădere a concentraţiei sanguine, iar în asociere produc afectarea funcţiei renale. Mecanismul prin care se petrec aceste fenomene este datorat probabil inhibiţiei activităţii citocromului P-450 sau pe cale competitivă metabolică. Asocierea cu medicamente care au potenţial nefrotoxic afectează prin efect adiţional funcţia renală. Aceste droguri sînt prezentate în tabelul următor :

1. *Droguri care pot scădea concentraţia Cyclosporinei:*

Fenitoin
Fenibarbiton
Rifampicină şi Isoniazid
Trimetoprim şi sulfadimidine i.v.

2. *Droguri care pot creşte concentraţia Cyclosporinei:*

Ketoconazole
Eritromicina
Steroizi
Doze mari de methilprednisolon
Diltiazem
Verapamil
Nicardipin

Scanned with OKEN Scanner

3. *Droguri care pot afecta funcţia renală:*
Antibiotice aminoglicoside
Amphotericine B
Melphalan

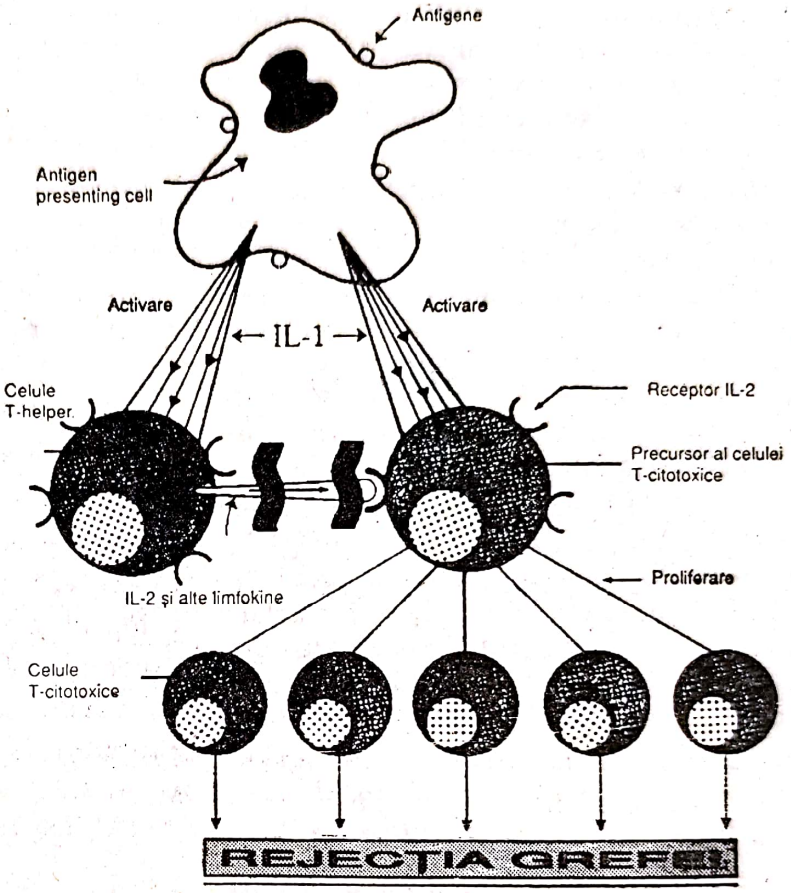


Fig. 35 — Schema mecanismului de acţiune a ciclosporinei (Sandimmun) în prevenirea rejecţiei grefei prin acţiunea asupra limfokinelor (IL-2), apariţia şi proliferarea celulelor T-citotoxice.

Trimetoprim cu Sulfamethoxazol
Trimetoprim singur
4. *Alte interacţiuni:*
Lovastatin

Se recomandă să se evite administrarea simultană a acestor medicamente şi a Cyclosporinei. În situaţiile în care nu se pot evita este esenţială monitorizarea atentă a nivelelor sanguine şi modificarea compoziţiei dozelor de Sandimmun.

Mecanismul de acţiune. Este evident, în urma a numeroase experienţe pe animale care au fost confirmate de observaţiile clinice, că efectele imunodepresoare ale Cyclosporinei se manifestă încă din momentul contactului primitorului cu ţesuturile sau organele grefate. Experienţele lui Homan (1980) şi Morris (1983) au demonstrat că Cyclosporina este aproape ineficace atunci cînd este administrată după inducţia răspunsului imun sau după contactul cu antigenele de histocompatibilitate.

Acţiunea predominantă a Cyclosporinei este direct asupra limfocitelor care mediază răspunsul imun în transplantarea renală şi în mecanismul de rejecţie (fig. 35). Acest efect este în special asupra celulelor T *helper*, prevenind producerea limfokinelor şi în special IL-2 (Borel 1976, Larson 1980, Palacios, Moller 1981). În acest mod apariţia celulelor T citotoxice din celulele T precursoare este blocată prin prevenirea dezvoltării receptorilor pentru IL-2 (Hess 1983) sau inhibiţia

Scanned with OKEN Scanner

altor limfokine produse de celulele T *helper* care, în ultimă instanță, blochează proliferarea celulelor T citotoxice (Bunyes 1982).

Unele observații recente (Russel 1985, Larson 1986) consideră că un alt mecanism de acțiune al Cyclosporinei ar fi blocarea legăturii prolactinei la receptorii de prolactină care se găsesc pe limfocitele T-helper și care nu mai intervin în mecanismul imun.

Mecanismele precise de acțiune ale Cyclosporinei sînt încă incomplet clarificate. Deși unele detalii ale mecanismului celular și molecular al Cyclosporinei sînt demonstrate imunologic prin inhibarea blastogenezei la răspunsul cu mitogeni, inhibarea celulelor citotoxice în cultura mixtă limfocitară (CML), rezistența celulelor T la acțiunea Cyclosporinei dacă mai înainte au fost în prezența interleukinei IL-2.

Este însă clar că principalul mod de acțiune este efectul direct asupra activării limfocitelor T la începutul inducției răspunsului imun. Acest mecanism este în mod sigur legat de inhibiția limfokinelor IL-1, IL-2, care previn formarea celulelor citotoxice din celulele T precursoare. Spre deosebire de alți agenți imunodepresori (azathioprina sau steroizii), Cyclosporina nu reduce hematopoeza și nu afectează funcția celulelor fagocitare, ceea ce explică faptul că predispoziția la infecții este mai mică sau chiar absentă.

Cyclosporina (Sandimmun) în transplantarea renală

Introducerea Cyclosporinei în terapia imunosupresoare în transplantarea renală a revoluționat practica transplantării prin rezultatele obținute în supraviețuirea funcțională a grefei în comparație cu terapia convențională (82% față de 52%), creșterea supraviețuirii pacienților (94% față de 82%). Rata supraviețuirii grefei peste 5 ani depășește 67% în monoterapie și 94% în condițiile triplei terapii.

Din punct de vedere istoric, folosirea Cyclosporinei în transplantarea renală este legată de numele lui Calne (Cambridge 1979). Rezultatele excelente obținute au determinat extinderea și în alte centre (Minneapolis, Oxford, Pittsburgh, Sydney). Experiența acumulată a condus la generalizarea tratamentului în aproape toate centrele de transplantare renală.

Evoluția tratamentului cu Cyclosporină (Sandimmun) în transplantarea renală în decursul anilor (1979—1991) a fost în permanentă schimbare în ceea ce privește dozele administrate și asocierea cu alte imunosupresoare (azathioprin și/sau steroizi), dezvoltîndu-se diverse scheme de tratament în funcție de rezultatele obținute în supraviețuirea grefelor și a pacienților în diversele centre de transplantare. Este desigur încă prematură existența unei terapii standard deoarece, pe de o parte, timpul scurt pentru urmărirea rezultatelor nu a permis concluziile, iar pe de altă parte, pacienții tratați reprezintă fiecare un caz aparte, ținînd cont de complexitatea imunologică și de extinderea prelevării grefelor de la donatorul cadavru.

Cu toate acestea, există unele scheme care sînt determinate mai mult de asocierea drogurilor imunosupresive, în cadrul cărora dozele de administrare sînt destul de variabile. Această asociere permite reducerea dozelor și ca rezultat, ameliorarea sau reducerea efectelor secundare.

Scanned with OKEN Scanner

Cyclosporina cu sau fără steroizi

Primele tratamente cu Cyclosporină s-au bazat pe experienţa lui Calne care a folosit iniţial doze mari, 17,5 mg/kg/zi, fără steroizi (monoterapie) reducînd treptat dozele la patru, cinci luni de la începerea tratamentului. Rezultatele la un an au fost superioare faţă de un lot martor la care tratamentul era cel „clasic" (Imuran/steroizi). În ceea ce priveşte supravieţuirea funcţională a grefei, aceasta a fost de 72% faţă de 52% şi a pacienţilor de 94% faţă de 92%. Dozele mari de Cyclosporină au dus însă la unele efecte secundare mai ales că este cunoscută nefrotoxicitatea drogului. Acest fapt a determinat reducerea dozelor pînă la menţinerea unei concentraţii serice de 100—200 ng/ml.

Necesitatea steroizilor pentru crizele de rejet care pot apărea şi în cursul tratamentului cu Cyclosporină a condus la ideea asocierii steroizilor (Johnson, Stiller).

În aceste condiţii, la Oxford se iniţiază un protocol: inducţia terapiei cu Cyclosporină (monoterapie) urmată de schimbarea cu azathioprin şi steroizi după trei luni de la transplantare. În acest studiu se prevede inducerea terapiei imunosupresoare cu Cyclosporină i.v., prima zi, urmată de administrarea per orală. Prima doză este de 17,5 mg/kg/zi care, după 30 de zile, este redusă la 15 mg. Reducerea în continuare a dozelor (8—10 mg/kg/zi) este urmărită prin menţinerea concentraţiei sanguine sub nivelul apariţiei leziunilor nefrotoxice. După trei luni se efectuează „conversia" cu terapia convenţională (steroizi-Imuran) în doze mici. Prin acest protocol, Morris 1987, obţine rezultate foarte bune apreciate la o evoluţie de peste 3 ani. Acest protocol are efecte semnificative, mai ales în reducerea incidenţei leziunilor acute sau cronice de nefrotoxicitate, a crizelor de rejecţie. O condiţie esenţială este însă ca în momentul trecerii la terapia convenţională, starea funcţională a rinichiului grefat să fie stabilă. Johnson, Hall, Solomon consideră că monoterapia (cu Cyclosporină) poate fi preferabilă pentru menţinerea tratamentului imunosupresor de lungă durată, cu condiţia asigurării unei concentraţii sanguine stabile şi sub nivelul de toxicitate renală. Aceasta însă este dificilă şi necesită o supraveghere permanentă.

Tripla terapie

Scopul terapiei imunosupresive în perioada de tratament de lungă durată este prevenirea crizelor de rejecţie, a leziunilor nefrotoxice sau altor efecte secundare (Imuran sau steroizi). În această idee, Fries, 1985, Simmons, 1986, introduc tripla terapie cu doze scăzute de cyclosporină, azathioprină şi steroizi. Sub această schemă, rezultatele sînt într-adevăr deosebite. Jones, în 1988, după un an de tratament la transplantele cu grefă de cadavru, obţine o supravieţuire de peste 80%, iar numărul crizelor de rejet mult mai redus. Marea majoritate a pacienţilor nu au prezentat nici o criză. Efectele secundare atît asupra funcţiei renale (Cyclosporină), cît şi incidenţa infecţiilor sau efectelor Imuranului şi steroizilor au fost rare şi fără importanţă. Dar aceste date sînt destul de variabile, ceea ce atestă faptul că nu putem discuta o schemă, un tip de tratament pe care fiecare centru să-l urmeze.

Recent, Ponticelli, 1989, pe două grupuri, într-o cercetare randomizată, unul cu doze mari de Cyclosporină, celălalt cu tripla terapie — Cyclosporină, Imuran, Prednisolon, —, constată ace-

Scanned with OKEN Scanner

eaşi rată a supravieţuirii, în schimb incidenţa crescută a crizelor de rejecţie în grupul triplei terapii, în timp ce apariţia disfuncţiei renale este mare la primul grup.

Quadrupla terapie

Uneori se impune necesitatea unei terapii imunosupresive puternice la pacienţi cu anticorpi citotoxici sau la cei care tripla terapie nu prezintă rezultatele scontate, la cei cu crize de rejet frecvente care răspund greu la steroizi şi necesită suplimentarea terapiei.

Simmons, 1986, Sollinger, 1986, Slapak asociază triplei terapii serurile antilimfocitare (ALG). Studiile efectuate dovedesc rezultate superioare altor scheme, mai ales în cazurile în care pacientul este la al doilea sau al treilea retransplant.

Terapia sequenţială

Administrarea medicamentelor imunosupresive după efectuarea grefei, presupune în primul rînd aprecierea funcţiei rinichiului transplantat. Deseori, în primele zile, mai ales la grefele provenite de la cadavru, aceasta este afectată. În aceste situaţii, tratamentul imunosupresor este sequenţializat. Thiel (1984) propune ca în primele 5 zile tratamentul să înceapă cu ALG după care se poate efectua tratamentul cu Cyclosporină.

Sommer (1986) este de părere că mai eficientă este administrarea ALG cu low-dose de Imuran şi Prednison, iar administrarea Cyclosporinei să înceapă după 7 sau 14 zile. În orice caz, cunoscînd efectul nefrotoxic al Cyclosporinei, începerea tratamentului cînd funcţia renală este restabilită pare a fi justificată.

Cyclosporina în tratamentul pacienţilor cu risc crescut

Un număr mare de candidaţi pentru transplantarea renală, bătrîni, copii foarte mici, diabetici, pacienţi sensibilizaţi prin transplante repetate, cei cu matching deficitar, sînt consideraţi a prezenta un risc mare imunologic. La aceştia, studiile efectuate (Ost, Bunzedahl) au dovedit că succesul transplantării a fost semnificativ crescut atunci cînd în tratamentul imunosupresor a fost folosită Cyclosporina.

Cyclosporina în tratamentul rejecţiei

În mod curent, tratamentul crizelor de rejecţie este efectuat cu steroizi (Methilprednisolon). În crizele acute, rezistente la steroizi, Margretier şi Hayry au folosit Cyclosporina cu efecte uneori eficiente, administrînd intravenos 3—5 mg/kg/zi pînă cînd pacientul poate primi Cyclosporină per os în doze de 12,5—15 mg/kg/zi. Aceasta a fost continuată timp de 50 de zile, apoi redusă cu 5% săptămînal pînă la o doză de întreţinere de 2 mg/kg/zi. În crizele de rejet cronic Cyclosporina este lipsită de efect terapeutic.

Prezentarea în acest capitol a principiilor terapiei imunosupresive cu Cyclosporină şi a concepţiei diferitelor protocoale poate crea impresia că imunosupresia cu Cyclosporină este aşa de complexă şi confuză încît folosirea Cyclosporinei este foarte dificil de aplicat în terapia curentă.

Deoarece personal nu am utilizat în tratamentul imunosupresiv al pacienţilor noştri Cyclosporina, considerăm util pentru a exemplifica cele discutate anterior să prezentăm protocoalele centrului de transplant renal din München (W. Land 1988).

Scanned with OKEN Scanner

I. *Pacienţi fără risc imunologic crescut.*

A. Tratamentul de inducţie cu tripla terapie.

1. Preoperator — 6 mg/kg Sandimmun per os.

Postoperator — prima zi — 1 mg/kg Sandimmun i.v./24 h.

2. Preoperator — 2 mg/kg Azathioprin.

Postoperator — prima zi — 2—1 mg/kg/zi azathioprin, în funcţie de creatinină dacă este peste 3 mg, menţinîndu-se în acest caz doze reduse.

3. Methilprednisolon — 30 mg/zi.

B. Tratamentul de menţinere cu dublă terapie.

În primele 6 luni posttransplant — 2—6 mg/kg/zi Sandimmun per os şi 5 mg Prednisolon/zi. Dozajul zilnic al Sandimmunului va fi stabilit în funcţie de nivelul concentraţiei sanguine.

C. Tratamentul de menţinere de la luna 7-a posttransplant cu 2— 6 mg/kg/zi Sandimmun per os (monoterapie).

Monoterapia cu Sandimmun este posibilă la trei sferturi din pacienţii care au o evoluţie posttransplant bună. La un sfert din pacienţi este necesară însă suplimentarea terapiei de imunosupresie cu Prednisolon oral — 5 mg/zi.

II. *Pacienţi cu risc imunologic crescut.*

A. Tratamentul de inducţie cu quadrupla terapie.

1. Preoperator — 6 mg/kg Sandimmun per os.

Postoperator — prima zi — 1 mg/kg Sandimmun i.v./24 h.

2. Azathioprina — 2—1 mg/kg/zi — timp de trei săptămîni. Dacă funcţia renală este deficitară se prelungeşte pînă cînd creatininemia este sub 3 mg%.

3. Metilprednisolon — 500 mg/zi, reducînd cu 30 mg/zi în cursul unei săptămîni.

4. ATG (Fresenius) — 4 mg/kg sau ALG (Behring) 20 mg/kg timp de 7 zile.

Acest protocol este urmat de dubla sau monoterapia de menţinere descrisă la punctul I.

În timpul primelor 24 de ore posttransplant, concentraţia sanguină a Ciclosporinei trebuie să fie între 100—250 ng/ml. Creşterea peste 250 ng/ml poate duce la nefrotoxicitate, iar reducerea sub 100 ng/ml poate favoriza apariţia unui episod de rejecţie acută.

Efectele secundare ale Ciclosporinei. Ciclosporina reprezintă cel mai mare progres în terapia imunosupresoare din transplantarea renală. Astăzi este inclusă în toate protocoalele de tratament. Există unele efecte secundare asociate terapiei cu Ciclosporină. Aceste efecte sînt în general blînde şi pot dispare sau pot fi prevenite prin reducerea dozelor. Altele, dimpotrivă, sînt importante şi necesită o urmărire continuă (tabelul VIII).

TABELUL VIII

EFECTELE SECUNDARE ALE TERAPIEI CU CYCLOSPORINA

Renale :	— disfuncţii, nefrotoxicitate, sindrom uremic.
Hepatice :	— hepatotoxicitate, ciroze.
Neoplazice :	— limfoame şi carcinoame,
Dermatologice :	— prurit, arsuri, hipertricheză.
Gastrice :	— anorexie, greaţă, gastrită.
Metabolice :	— hiperkaliemie, hipomagneziemie, hiperglicemie, hiperuricemie.
Neurologice :	— tremurături, convulsii, dureri musculare, depresie psihică.
Cardiovasculare :	— retenţie de lichid, HTA, CID.
Dentale :	— hipertrofie gingivală.
Hematologice :	— anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie.
Infecţioase :	— pneumocistis pneumoniae, citomegalovirus, fungice.

Cele mai importante pentru evoluţia pacientului cu grefă renală sînt efectele secundare la nivelul grefei. Două forme de disfuncţii renale pot fi asociate terapiei cu Ciclosporină :

1. Disfuncţii dependente de doză şi

2. Nefrotoxicitate cronică.

Prima formă este semnalată de obicei în prima lună şi poate apare

Scanned with OKEN Scanner

pînă în luna a 6-a cu maximum de frecvenţă şi intensitate în luna a 2-a. Această formă este reversibilă la reducerea dozelor administrate, revenirea funcţiilor este rapidă deoarece nu este însoţită de leziuni morfologice la nivelul grefei.

Cea mai serioasă complicaţie a terapiei cu Cyclosporină o constituie leziunile nefrotoxice cronice care duc progresiv la deteriorarea funcţiei renale. Această disfuncţie nu este încă pe deplin precizată. Important pentru transplantarea renală este diferenţierea între disfuncţia cronică (nefrotoxicitate) produsă de Cyclosporină şi rejecţia cronică. Diagnosticul diferenţial este deosebit de dificil; anamneza, semnele clinice, examenul local, datele histologice şi citologice, examenele izotopice şi echografice şi mai ales concentraţia sanguină a Cyclosporinei pot oferi unele elemente pentru precizarea diagnosticului. Stabilirea diagnosticului este deosebit de importantă pentru că în funcţie de acesta terapia este diferenţiată iar aplicarea incorectă poate agrava leziunea şi duce la pierderea funcţiei grefei.

Monitorizarea concentraţiei sanguine. Măsurarea concentraţiei sanguine a Cyclosporinei este obligatorie pentru obţinerea informaţiilor asupra dozelor necesare pentru a putea individualiza tratamentul bazat pe nivelul sanguin, funcţia renală şi semnele clinice ale evoluţiei pacientului.

Informaţiile care se obţin se referă la :

1. Diferenţierea între nefrotoxicitate şi rejecţie ;

2. Cantitatea de drog absorbită (există variaţii individuale) ;

3. Variaţiile nivelului seric în funcţie de interacţiunea cu diverse medicamente.

Determinarea se efectuează din sînge total, plasmă sau ser. Intervalul pentru determinarea nivelului seric se stabileşte după un protocol anumit : în prima lună — trei determinări săptămînal, de două ori pe lună în primul an şi lunar după aceasta.

În afara determinărilor de rutină, aceasta se efectuează şi în alte momente :

1. după fiecare modificare a dozei ;

2. în cazul modificărilor funcţiei hepatice şi renale ;

3. după episoade de diaree sau vărsături ;

4. cînd pacientul primeşte medicamente care se interferează cu metabolismul şi/sau efectele Sandimmunului.

La ora actuală se folosesc o serie de metode :

1. *High-presure liquid chromathography* (HPLC).
2. *Radio-immuno-assay* (RIA).
   a. H^3 anticorpi marcaţi.
   b. I^{125} anticorpi marcaţi.
3. TD_x*(fluorescent-polarization)* imunotest (FPIA).
4. ACMIA *(affinity-column-mediated-imunometric test).*

Cele mai obişnuite în practica transplantării sînt : HPLC şi RIA (Sandimmun Kit). Rezultatele obţinute prin compararea concentraţiei determinată prin HPLC şi prin anticorpii monoclonali specifici RIA relevă corelaţia între valorile în sîngele primitorului de grefă. În tabelul (IX) sînt prezen-

TABELUL IX

CONCENTRAŢIILE TERAPEUTICE NG/ML ALE SANDIMMUNULUI IN TRANSPLANTARE

Metodă	Specific HPLC	H^3/I^{125}	Nespecific H^3/I^{125}
Sînge	100—400	100—400	500—1 000
Ser/plasmă	75—200	50—200	250— 600

Scanned with OKEN Scanner

tate concentrațiile optime terapeutice după cele două metode.

Este însă necesar să ținem cont că nivelul saguin, plasmă sau ser este numai unul din multiplii factori care contribuie la stabilirea stării clinice a pacientului și a dozelor de administrat. Rezultatele determinărilor servesc ca un ghid al terapiei în contextul altor parametri clinici și de laborator.

Serurile antilimfocitare (SAL)

Descoperirea rolului limfocitelor în reacția imunitară a condus la ideea că diminuarea răspunsului imunitar ar fi posibilă prin formarea unui ser cu proprietăți antilimfocitare (SAL) sau antilimfocite globuline (ALG).

În mod deosebit, în răspunsul imunitar, din întreaga populație de limfocite, celulele T au rolul cel mai important și în acest scop s-a urmărit formarea unui ser antilimfocite T, de fapt imunoglobulină antitimocitară cunoscută sub denumirea de *Antilymphocyze T Globulin* (ATG) care, împreună cu ALG, au un rol important în întreruperea mecanismului rejecției grefei și în general în tratamentul imunosupresiv, asociat cu drogurile imunosupresoare în cadrul unor scheme de tratament.

Serurile antilimfocitare (ALG și ATG) sînt rezultate din selecția clonală de anticorpi policlonali.

Woodruff, în 1963, folosește în transplantarea de organe serul antilimfocitar demonstrînd efectul lui imunodepresor. Din acest moment, folosirea SAL în transplantarea de organe și în mod special în transplantarea renală, cîștigă teren. Starzl, 1967, îl introduce în protocoalele clinice.

Valoarea ALG și ATG a fost rapid confirmată de Cosimi în 1981. Astfel, din 1980, ALG și ATG încep să devină în multe centre unul din agenții terapeutici importanți în terapia episoadelor de rejecție la pacienții care primesc un tratament imunosupresor convențional.

Preparare. Serurile antilimfocitare sînt seruri heterologe preparate prin imunizarea unui animal contra celulelor limfoide ale alte specii. În acest fel se obține un ser care este variabil în funcție de reactivitatea animalului, cantitatea de antigen injectată într-o perioadă de timp anumit, ritmul injecțiilor, calea de administrare (subcutană, intravenoasă, intradermică sau mixtă), durata de imunizare și folosirea sau nu de adjuvanți. Serurile preparate astfel conțin, în afară de anticorpi antilimfocite, aticorpi contra hematiilor, plachetelor sau chiar contra rinichiului. Din acest motiv este necesar să fie îndepărtat restul de anticorpi prin adsorbție (pe hematii, plachete etc.).

Pentru folosirea clinică serurile vor fi purificate prin diverse metode: precipitarea prin sulfat de amoniu, utilizarea cromatografiei pe DEAE celuloză, electrodecantare sau electroforeză. Procedeele cele mai rafinate permit obținerea IgG aproape pure. Diminuarea toxicității preparatelor de SAL este realizată prin digestia globulinelor prin pepsină.

Mecanismul de acțiune. Mecanismul de acțiune al SAL nu este în întregime cunoscut. Guttmann și colab. cred că o acțiune posibilă ar fi „acoperirea" organului transplantat față de celulele imunocompetente ale primitorului (limfocite timodependente și macrofage în special), asupra cărora acționează la nivelul circulației sanguine. Acest pro-

Scanned with OKEN Scanner

ces este posibil să se realizeze prin acțiunea asupra receptorilor de suprafață ai celulelor timodependente, receptori specializați în recunoașterea antigenelor de histocompatibilitate (Levey și Medawar) sau/și distrugerea limfocitelor T în celulele reticulo-endoteliale după ce au fost opsonizate de către SAL.

Secvența distrugerii celulelor T și eliminarea lor din răspunsul imunitar, ca unul din elementele importante, corespunde logic mecanismului de acțiune al ATG.

Rezultatele în grefele de țesuturi și organe. Primele rezultate ale acțiunii SAL asupra grefelor sînt cele ale lui Woodruff și Andersen (1963—1964) care obțin o prelungire a grefelor de piele. Ulterior, Levey, Medawar, Lance, Lucke confirmă rezultatele. Se obțin și primele indicații asupra eficacității în funcție de doza injectată, repartiția în timp și durata tratamentului. Discuțiile sînt însă contradictorii asupra momentului de administrare.

În legătură cu grefa, Levey și Medawar susțin că efectul maxim al SAL este atunci cînd el este administrat după grefare, în timp ce Monaco consideră că efectul este superior cînd SAL este administrat înaintea grefei. Ceea ce este însă evident și confirmat de toți cercetătorii este faptul că acțiunea SAL asupra imunității de transplantare este deosebit de eficientă și preferențială.

La om, SAL a fost folosit încă din 1966 de Starzl, iar rezultatele au fost deosebit de favorabile, pe 85 de transplantări au obținut 77 de supraviețuiri. Numărul bolnavilor tratați cu SAL este mare și multe centre de transplantare îl folosesc în terapia imunosupresoare a transplantelor renale în combinație cu alte imunosupresoare și mai ales în crizele de rejet. Rezultatele sînt confirmate de J. Traeger, R. Küss, M. Legrain, Najarian, Monaco, pentru a nu cita decît unele din observațiile publicate, pentru că acestea sînt numeroase și toate favorabile SAL. Marea majoritate consideră că efectul SAL este favorabil bazîndu-se în principal pe două argumente: reducerea pînă la dispariție a numărului de crize de rejet și posibilitatea de a diminua dozele de alte imunosupresoare (corticoizi, Imuran). De asemeni, Brendel și Toussaint semnalează efectul remarcabil al perfuziei intravenoase cu SAL în crizele de rejet severe, rezistente la corticoizi. Fără îndoială că efectul cel mai evident este diminuarea frecvenței și intensității crizelor de rejet în primele luni, argument care cîntărește mult în formarea serurilor antilimfocitare.

Dozele sînt în general în funcție de schema terapeutică. Hamburger începe tratamentul în ziua intervenției la transplantele cu rinichi de cadavru și cu o zi înainte în caz de transplantare cu donator viu, folosind 5 mg/kg/zi i.m. sau 500—750 unități rosette/kg/zi, în fiecare zi timp de două săptămîni apoi la două zile, încă două luni, apoi de două ori pe săptămînă pînă la sfîrșitul lunii a 6-a. Najarian și colab. folosesc 4 mg/kg/zi, timp de 6 luni, iar în caz de rejet 20 mg/kg/zi, timp de 3—4 zile.

Alte protocoale folosesc dozele de 10—20 mg/kg/zi pentru serurile preparate prin imunizarea cailor și 1—10 mg/kg/zi pentru unele preparate la șoareci, deoarece monitorizarea testului de rozetare al eritrocitelor este variabil, în funcție de proveniența serurilor.

Folosirea serurilor ALG și ATG în cadrul diverselor protocoale de terapie imunosupresivă ocupă un loc important. În schemele de tratament convențional (Imuran și steroizi) se folosesc cu succes și, ca urmare, reducerea dozelor imunosupresoarelor permite efectuarea unor tratamente blînde.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele supraviețuirii grefei sînt superioare cu 10—15% față de lotul fără tratament cu ser ALG (Cosimi).

Asocierea serurilor antilimfocitare cu Cyclosporina reprezintă în ultimii ani unul din protocoalele des folosite în centrele de transplantare renală. În aceste protocoale, SAL se folosesc imediat posttransplant pentru a preveni apariția reacțiilor de respingere atunci cînd dozele de Cyclosporină sînt mici, determinate de riscul nefrotoxicității, mai ales la grefele de cadavru la care leziunile ischemice provocate de recoltare și conservare sînt posibile (Deierhoi, Sommer 1987).

În terapia crizelor de rejecție apărute în cursul tratamentelor cu Imuran și steroizi, Nelson, 1983, asociază ALG, methilprednisolonului obținînd rapida reversare a crizelor și supraviețuirea funcțională a grefei peste 90% la un an.

În ultimul timp apar diverse date care confirmă valoarea ATG sau ALG în terapia crizelor de rejecție, rezistența la steroizi care apare în timpul tratamentelor cu Cyclosporină (Benvenisty Matas 1987 — care constată că peste 80% din aceste episoade au fost reversate ca urmare a terapiei cu seruri antilimfocitare).

Toxicitatea și efectele secundare. Efectele secundare locale sînt la nivelul locului de injectare : dureri, manifestări inflamatorii, febră. Administrarea intravenoasă previne fenomenele locale și permite folosirea unor doze mai ridicate.

Efectele generale sînt diferite : trombopenie sau trombocitopenie, ușoare tulburări ale testelor de coagulare care rareori sînt însoțite de manifestări hemoragice. Uneori pot apărea manifestări alergice (sensibilitate la proteinele din serurile de cal), urticarie, edem, și în cazuri rare, hipotensiune, șoc anafilactic (colaps, tulburări respiratorii și toată simptomatologia șocului).

Pot apărea leziuni toxice renale printr-un mecanism dublu : acțiunea directă pe rinichi a anticorpilor nefrotoxici sau depozite intrarenale de complexe antigen-anticorp. Dși ele au fost semnalate la animale, la om apariția lor este rară și de cele mai dese ori nesemnificativă (Monaco, Traeger, Starzl).

În ultimul timp, prin apariția serurilor cu anticorpi monoclonali specifici, atenția cercetătorilor este dirijată în acest sens. Cu toate acestea, SAL rămîne un component important în terapia imunosupresoare a pacienților cu grefă renală în combinație cu alte tratamente imunosupresoare, dar în mod special sînt folosite în combaterea crizelor de rejet.

Anticorpii monoclonali

Anticorpii monoclonali sînt o populație omogenă de molecule de anticorpi, produse hibride prin activarea celulelor plasmocitare și a celulelor B. Numărul mare de anticorpi obținuți sînt separați prin mecanisme clonale.

Preparare. Tehnologia de hibridare pentru producerea de anticorpi monoclonali a fost descrisă de Köhler și Milstein în 1975, prin tehnica de fuzionare limfocitară între limfocitele B și splenocitele de la un șoarece în prealabil imunizat. Un număr mare, peste 50% din hibrizi, posedă specificitatea anticorpilor pentru limfocitele B. Printr-un proces de reclonare se pot produce anticorpii monoclonali specifici.

Mecanism de acțiune. Anticorpii monoclonali specifici posedă o puternică acțiune imunosupresivă asupra lim-

Scanned with OKEN Scanner

focitelor T care pot fi detectate și identificate prin receptorii de suprafață, datorită specificității lor. Prin aceasta, ele sînt inactivate și neutralizate în acțiunea lor în cadrul reacției imunologice.

Producerea de Orthoclone OKT_3 anticorp monoclonal cu acțiune directă asupra receptorilor celulelor T, reacționînd specific și exclusiv cu T_3 molecule : ca urmare a legăturii OKT_3 cu moleculele T_3 din celulele T, acestea dispar din circulație, fiind înlocuite de celulele sistemului reticuloendotelial. După cîteva zile, celulele T reapar în circulație dar nu mai pot recunoaște antigenul și au funcționalitate scăzută, ceea ce înseamnă de fapt că limfocitele T sînt inactivate. Astfel, rolul lor esențial se manifestă în mecanismul de rejecție al grefei pe care, în acest mod, reușesc să-l oprească.

Schröeder și colab. remarcă eficiența în prevenirea și tratarea mecanismelor umorale și celulare ale răspunsului imunitar din cursul transplantării renale și, ca urmare, au extins folosirea lor și în afara crizelor de rejet.

Tratamentul cu anticorpi monoclonali în crizele de rejet. Goldman a evaluat eficacitatea anticorpilor monoclonali OKT_3 pentru profilaxia crizelor de rejet, constatînd pe un număr de 52 pacienți că într-un interval de 18 luni, proporția pacienților care nu au prezentat episoade de rejecție era mult superioară unui grup martor tratat cu tripla terapie (Imuran, steroizi, Sandimmun).

Cohen îl folosește în variate situații și mai ales ca tratament inițial în crizele de rejet în locul dozelor mari de steroizi. Într-un studiu randomizat a constatat că este mult mai eficient în tratamentul episoadelor acute de rejecție la recipienții cu rinichi de cadavru (94% față de 75% la grupul martor). Procentul de supraviețuire la un an a fost de 62% față de 45% la martori.

La ora actuală este considerat ca util în episoadele acute de rejecție rezistente la tratamentele obișnuite.

Folosirea în inducția imunosupresivă reprezintă din aceste motive o indicație majoră la grefele cu deficiență inițială în funcționare.

Norman și colab. (S.U.A.) au folosit un protocol cu trei grupe de pacienți comparînd apoi rezultatele în funcție de dozele administrate :

1 — doze mari : 5 mg/zi, timp de 14 zile.

2 — doze intermediare : 2 mg/zi, timp de 10—14 zile.

3 — doze mici : 1 mg/zi, timp de 5 zile.

Rezultatele arată că incidența episoadelor de rejecție apărute în primele 3 luni după transplantare a fost mare în grupul cu doze mici — 43%, în timp ce în grupele celelalte a fost de 33%, iar proporția supraviețuirii grefei funcționale la interval de 6 luni a fost de 83% în prima grupă față de 94% în celelalte. În urma acestei cercetări au considerat că dozele intermediare, cam o treime din totalul dozei de OKT_3, ar fi mai eficiente decît dozele mari sau mici pentru buna funcționalitate a grefei.

Pentru Cosimi, dozele sînt variabile între 1—25 mg/zi administrate în bolus sau diluate în volum mic pe cale intravenoasă. Administrarea profilactică în introducerea terapiei imunosupresive este însă discutabilă, deoarece mulți pacienți pot deveni sensibili la anticorpii monoclonali după o cură inițială și, din acest motiv, este preferabil a fi păstrat pentru administrare atunci cînd este nevoie în rejecțiile acute.

Cohen folosește în tratamentul crizelor de rejecție 5 mg/zi la adulți și 2,5 mg/zi la copii, în administrare intravenoasă, timp de 10—14 zile, în

Scanned with OKEN Scanner

funcție de circumstanțele și evoluția clinică.

Marele avantaj al drogului este reducerea marcată a dozelor de steroizi, 1 mg/kg i.v. de methilprednisolon cu o oră înaintea primei doze de OKT_3. De asemeni, dozele orale sînt reduse, prednisolon 0,5 mg/kg/zi și azathioprin — 25 mg/zi. Cînd pacienții sînt tratați cu Cyclosporină, aceasta va fi oprită și reluată după trei zile de la sistarea tratamentului cu OKT_3.

Toxicitatea terapiei cu anticorpi monoclonali. Cele mai multe efecte sînt remarcate după prima injectare. Reacțiile tipice încep după 45-60 minute și durează numai cîteva ore. Acestea sînt: senzația de răceală, reacții febrile, greață, vărsături, tulburări respiratorii (dispnee, edem pulmonar), tulburări digestive (diaree), tulburări cutanate (prurit, eritem) sau infecții mai frecvent cu citomegalovirus și herpes simplex. Infecții mai grave se întîlnesc în tratamentele de lungă durată, 2—3 săptămîni, și la pacienții care primesc concomitent doze mari de alte imunosupresoare.

După 6 ani de investigații, experiențe și aplicații terapeutice, anticorpii monoclonali Orthoclone (OKT_3) au fost adoptați în protocoalele terapeutice.

În comparație cu anticorpii policlonali, anticorpii monoclonali folosiți în tratamentul rejecției acute prezintă unele avantaje:

— sînt mai bine dozați decît serurile antilimfocitare;

— sînt complet specifici limfocitelor T și nu produc trombocitopenie, frecventă la SAL;

— sînt mult mai eficienți în procesul de reversare al crizelor acute de rejecție.

Procedee nespecifice de depresie imunitară

Înaintea apariției metodelor actuale de imunosupresie au existat unele procedee care au încercat să reducă răspunsul imunitar al primitorului pentru a ameliora toleranța grefei. Ideea care a stat la baza lor a fost determinată de reducerea elementelor componente ale sistemului imunitar (celule imunocompetente) care sînt responsabile de mecanimul de rejet. În acest scop s-au folosit: iradierea totală și locală, iradierea extracorporeală a sîngelui, înlăturarea limfocitelor prin drenajul canalului limfatic, a splinei ca rezervor și a timusului ca element cu contribuție în maturarea limfocitelor. Astăzi ele sînt de domeniul istoriei, menționarea lor este însă necesară pentru cunoașterea etapelor care au existat în încercările de a ameliora prognosticul transplantului renal.

1. *Iradierea totală.* Cunoscîndu-se efectul dozelor puternice de raze X care produc deprimarea capacității de răspuns imunitar, în 1950, Dempester a propus această metodă. La început dozele puternice (peste 500 Rads) au fost greu tolerate de pacienți. Reducerea dozelor și fracționarea lor au permis supraviețuirea pacienților prin diminuarea efectului toxic asupra măduvei osoase, dar în același timp rezultatele asupra țesutului limfoid erau lipsite de efectele dorite. Apariția în același timp a efectelor toxice medulare și a complicațiilor septice, provenite din chiar flora microbiană a pacientului au determinat abandonarea acestei metode.

2. *Iradierea locală.* Folosită în aceeași intenție, de reducere a răspunsului imunitar, a avut două variante, una reprezentată prin implantarea unei surse radioactive în aortă

Scanned with OKEN Scanner

cu scopul iradierii sîngelui arterial și alta, iradierea rinichiului grefat. Rezultatele au fost fără efect terapeutic notabil, iar leziunile produse de iradiere (100—600 rads) au avut efecte secundare grave, mergînd pînă la leziuni distructive radice.

3. *Iradierea extracorporeală a sîngelui.* Această metodă, imaginată de Cronkite, a rămas în stadiu experimental deoarece însăși tehnica (legătura între canalul toracic și vena jugulară și iradierea sîngelui) este periculoasă, iar limfopenia rezultată fără efect imunologic.

4. *Drenajul canalului toracic.* Pornind de la datele imunologice care au demonstrat că în circulația ei, populația limfocitară se adună în canalul toracic, Tilney, Murray în Statele Unite, Revillard și Traeger în Franța, au propus această metodă care, teoretic, permite extragerea unei mari cantități de limfocite, în special cele cu viață lungă, ca o alternativă de reducere a răspunsului imunitar. Efectele acestei tehnici asupra toleranței grefelor au fost fără importanță practică.

5. *Timectomia.* Asocierea timectomiei la transplantarea renală, efectuată de Starzl (Denver) a fost de asemeni fără rezultat în supraviețuire, calitatea funcției renale și a dozelor de imunosupresoare, rolul timusului la adult dispărînd complet. Din acest motiv, timectomia a fost foarte rar utilizată și abandonată încă de la primele încercări (1965—1966).

6. *Splenectomia.* Considerînd că efectul splenectomiei ar putea diminua masa Țesutului limfoid (splina fiind unul din organele importante în producerea și acumularea limfocitelor) la începutul transplantării renale a fost propusă ca o măsură de ameliorare a supraviețuirii. Efectele splenectomiei au fost nule și, practic, au dus la abandonarea acestei concepții, mai ales că urmările potopertorii imediate pot fi pline de riscuri și complicații.

7. *Plasmaphereza.* Utilizarea plasmapherezei în tratamentul rejecției acute a fost indicată de Rihle și colab. (1979) cu scopul de a îndepărta din sînge anticorpii și complexele imune. Efectele asupra macrofagelor, și utilizarea plasmei proaspete, reprezintă de asemeni unele avantaje ale metodei. Ideea nu a fost acceptată de multe centre de transplantare, iar rezultatele sînt departe de a oferi o rezolvare. Din acest motiv metoda nu a intrat în practica curentă.

În același scop, sînt menționate în decursul anilor de început ai transplantării renale, folosirea alfa-globulinelor și ribonucleazelor, a unor substanțe ca L-asparginoza, Indometacinul și Phitohemoglutinina, care astăzi nu mai intră în preocupările specialiștilor.

Apariția de imunosupresoare chimice (Imuran, steroizi, și mai ales Sandimmun) și a celor biologice (anticorpii policlonali și monoclonali) constituie astăzi baza tratamentului imunosupresiv în transplantarea renală.

Bibliografie

1. ACKERMAN, G. L. and NOLAN, C. M. (1968) — Adrenocortical responsiveness after alternate day corticosteroid therapy. N. Engl. J. Med. nr. 278, p. 405—409.
2. BACH, J. F. (1971) — Immunosuppresion by chemical agents. Transplant Proc. nr. 3, p. 27—31.
3. BOREL, J. F. (1982) — The history of cyclosporin A and its significance in white D. J. C., p. 5—17. Cyclosporin A: Proceedings of an International Conference on Cyclosporin A Elsevier, Biomedical Press. Amsterdam.
4. CALNE, R. Y. (1960) — The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-MP. Lancet, p. 417—419.

Scanned with OKEN Scanner

9.

Complicațiile medicale ale transplantării renale

A. POPESCU

Transplantarea renală, ca metodă de terapie a I.R.C., se încadrează într-un protocol bine stabilit. Cu toate acestea, indiferent de amploare și tehnică, de proveniența grefei, echipa de transplantare și de supraveghere posttransplant se găsește în fața unui act medical deosebit.

Pacientul este într-o situație specială, cu o stare generală alterată prin dezordinile metabolice, funcționale și organice datorate stadiului și evoluției insuficienței renale. El va fi supus unei intervenții chirurgicale de durată, al cărei rezultat este incert în ceea ce privește funcționarea sau nu a grefei. În evoluția sa postoperatorie, se intervine cu o terapie specifică care, pe lîngă beneficiul asigurării stabilității funcției renale, poate constitui cauza unor complicații. În aceste condiții, riscul apariției unor complicații este permanent iar instalarea lor, prin gravitate și evoluție, constituie cauza multor insuccese și uneori o cauză de deces.

În evoluția postoperatorie — posttransplantare — se deosebesc două mari grupe de complicații. Unele sînt legate de tehnica chirurgicală sau de evoluția postchirurgicală, denumite de fapt complicații chirurgicale precoce și tardive și care sînt prezentate la capitolul respectiv, iar altele, cele mai frecvente, sînt legate de evoluția funcțională a grefei și de terapia imunodepresivă, favorizate și declanșate de aceasta.

În acest capitol nu ne vom referi la complicațiile imediate postoperatorii în care se încadrează tulburările hemodinamice, cardiace, respiratorii etc. sau cele legate de evoluția funcțională.

În cele ce urmează vom prezenta numai complicațiile medicale care pot apărea în evoluția imediată și în timp, condiționate în primul rînd de răspunsul imunologic și de consecințele terapiei imunosupresive.

I. Complicațiile asupra grefonului, produse imunologic

De la primele minute pînă la trei luni după transplantare se constituie perioada cea mai importantă pentru soarta grefei, aceasta pentru că acum se hotărăște de fapt dacă grefa funcționează sau nu, dacă răspunsul imunitar la antigenele de histocompatibilitate poate fi sau nu stăpînit, dacă gradul de compatibilitate este favorabil și dacă lupta gazdei împotriva oaspetelui este mai puternică sau mai redusă. De fapt, toate acestea constituie, atunci cînd ele apar, reacția de respingere sau de rejet.

Scanned with OKEN Scanner

Procesul rejecției este imunologic și el a fost descris în capitolul de imunologie ca rezultat al răspunsului umoral și celular. Rezultatul este întotdeauna distrugerea țesuturilor străine și nefuncționalitatea grefei. Apariția acestei reacții poate fi hiperacută, accelerată, acută sau cronică, în funcție de intensitatea și rapiditatea instalării procesului imunologic.

1. **Rejecția hiperacută.** Rejecția hiperacută apare imediat sau la cîteva minute după restabilirea circulației între vasele primitorului și grefonului. Grefonul devine flasc, cianotic și uneori se produc chiar rupturi, distrugerea alogrefei este rapidă și ireversibilă. Aceste forme sînt fără îndoială secundare prezenței la primitor a anticorpilor circulanți preformați, uneori nedecelați prin tehnica *cross-match*-ului standard.

Interpretarea fenomenului este încă discutabilă mai ales atunci cînd prezența anticorpilor preformați nu a putut fi pusă în evidență. Analogia cu fenomenul Arthus sau, după Strazl, reacția Schwartzman, constituie o posibilitate. În această situație, orice încercare terapeutică este inutilă, inoportună și singura alternativă este nefrectomia.

2. **Rejecția accelerată.** Apare de obicei la cîteva zile după transplant, mai frecvent între ziua a doua și a patra și este expresia unui răspuns imunologic clasic mediat celular. Este posibilă o preimunizare a receptorului, chiar dacă nu sînt prezenți anticorpi circulanți. Este considerată de mulți a fi „*second set response*" datorită faptului că primitorul poate avea celule sensibilizate față de antigenele grefonului. La biopsie, infiltrarea celulară nu este intensă dar sînt prezente leziuni vasculare și necroze.

Această formă, aproape la fel de gravă, este tratată prin doze mari de steroizi, GAL, anticorpi monoclonali anticelule T. Rezultatele sînt uneori incerte, iar atunci cînd rejecția poate fi controlată, funcția renală rămîne deficitară.

3. **Rejecția acută.** Constituie forma cea mai frecventă de răspuns imunitar. Apare în general între 7—30 de zile după transplantare, poate fi diagnosticată prompt și tratată pentru a preveni leziunile ireversibile.

Diagnosticul se bazează pe semnele clinice (creșterea progresivă a grefonului, febră, stare generală alterată, hipertensiune, reducerea debitului urinar), semne de laborator: creșterea creatininei și ureei sanguine cu reducerea celei urinare, ultrasonografie. Scăderea debitului urinar, oliguria, poate fi însoțită de diminuarea concentrației sodiului urinar și creșterea osmolarității, dacă anterior episodului, grefonul funcționa bine.

Biopsia percutană confirmă cu precizie diagnosticul rejecției și oferă date asupra evoluției tratamentului (fig. 36, 37 și 38).

Jones, 1988, din Oxford, consideră necesară puncția bioptică frecventă pentru a urmări evoluția stării histologice a grefei. Biopsia poate oferi în același timp date referitoare la diferențierea rejecției celulare și nefrotoxicitatea în cazul tratamentului cu Cyclosporină (Taube 1985). Modificările celulare și umorale pot fi puse în evidență în cazul rejecției acute — leziuni vasculare, microtrombi, infiltrații cu leucocite polimorfonucleare, infiltrații cu limfocite.

Tratamentul cu doze mari de steroizi poate controla crizele de rejet. Riscul stărilor septice rămîne în atenția clinicianului. În cazurile rezistente la steroizi, folosirea anticorpilor policlonali (seruri antilimfocitare) sau anticorpi monoclonali anticelule T, deși

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 36 — Biopsie renală în cursul unei crize de rejecție acută. Abundentă infiltrație limfo-plasmocitară interstițială periglomerulară (col. HE, obiectiv 20).

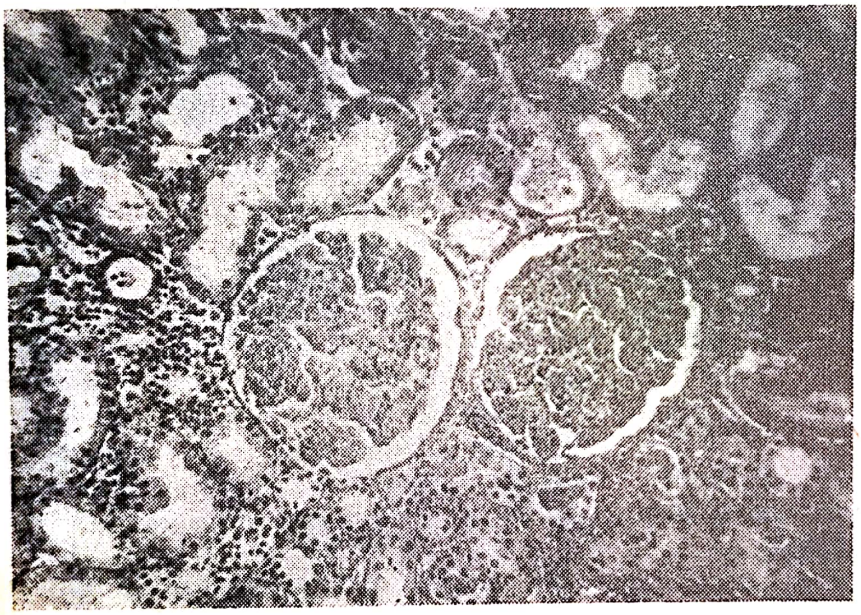


Fig. 37 — Aspect histologic al unei crize acute ireversibile la același bolnav. Hiperemie glomerulară, hemoragii și infiltrate limfocitare interstițiale. Leziuni distrofice granulo-vacuolare în tubii contorți (col. HE, ob. 10).

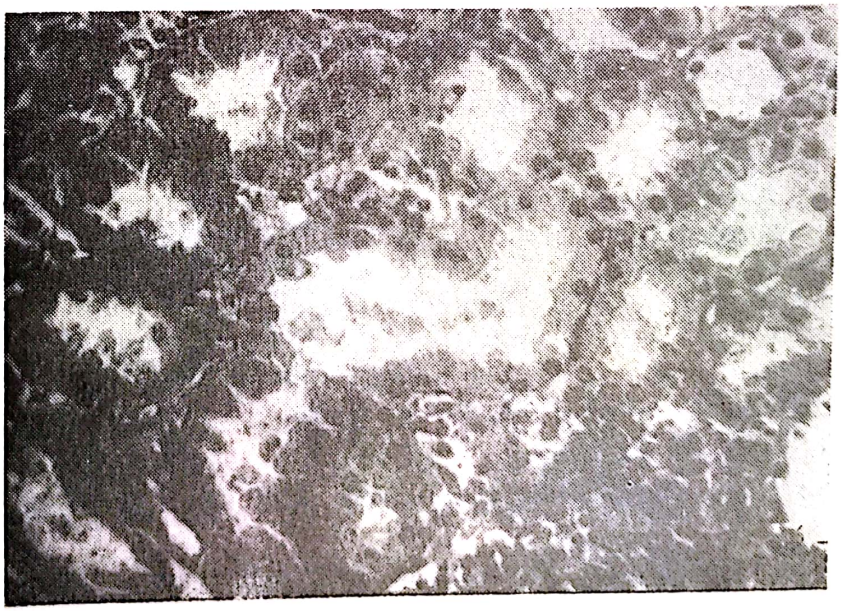


Fig. 38 — Examen histologic al crizei de rejecție tardivă la același bolnav. Marcate leziuni distrofice în tubii contorți proximali cu decapitări ale polilor apicali celulari și descuamări în lumene. Infiltrație limfocitară interstițială.

Scanned with OKEN Scanner

încă la început, reprezintă progrese în terapia crizelor de rejet acut.

În capitolul „Tratamentul imunosupresiv în transplantarea renală" am prezentat tratamentul rejecției acute în cadrul descrierii drogurilor imunosupresive și a schemelor de tratament folosite în mod curent în practică, referindu-ne la ritmul, dozele și combinațiile de imunosupresoare pe care le avem astăzi la dispoziție.

Terapia imunosupresoare actuală cu Cyclosporină în monoterapie sau triplă terapie a diminuat mult apariția crizelor de rejet acut. Frecvența lor este mult diminuată prin tipajul tisular DR ca și prin determinarea frecventă (monitorizarea) anticorpilor citotoxici.

4. **Rejecția cronică**. Apare în general după o perioadă mai mare de supraviețuire a alografelor și obișnuit este mediată umoral prin anticorpi. Este cauza apariției scăderii funcției renale după luna a șasea și în anii următori transplantării. Uneori este consecința unor disfuncții vasculare (stenoză de arteră), unor obstrucții ale căii urinare, sau toxicității Cyclosporinei.

Biopsia renală arată modificări histologice, fibroză interstițială, depunere de fibrină, leziuni fibroase vasculare, tumefierea celulelor endoteliale.

Confirmarea diagnosticului de rejecție cronică reprezintă doar o constatare deoarece posibilitatea tratamentului este în aceste cazuri redusă, dozele mari de steroizi sînt în general fără rezultat. Menținerea unui tratament imunosupresiv este în continuare necesară pentru diminuarea ritmului și amînarea deteriorării funcției renale.

5. **Glomerulonefrita de recidivă.** Posibilitatea apariției la nivelul grefonului a glomerulonefritei inițiale a fost semnalată de Merrill în special la transplantările între gemeni. Apariția unei proteinurii abundente, hematurii și sindrom nefrotic cu evoluție spre insuficiență renală, cu toate eforturile imunosupresoare, a fost interpretată ca apariția afecțiunii inițiale la nivelul grefonului, probabil printr-un mecanism imunologic.

Dixon a constatat că la un bolnav anefric anticorpii circulanți antimembrană bazală au dispărut după operația de nefrectomie bilaterală, dar spre surpriza lui, după transplantare, anticorpii antimembrană bazală au fost puși în evidență prin imunofluorescență la nivelul membranei bazale a rinichiului transplantat, dovedind prin aceasta rolul mecanismului imunologic în recidiva glomerulonefritei inițiale.

II. Cauze de nefuncționalitate a grefonului (N.T.A.)

În cazurile cu evoluție bună, imediat după revascularizare, indiferent de proveniența rinichiului (LD sau CD) diureza apare la 2—3 minute și este urmată de poliurie abundentă, mai ales în primele 24 de ore.

Absența diurezei este uneori posibilă în afara unui mecanism de rejecție, fiind consecința apariției necrozei tubulare acute (NTA) legată de starea donatorului (condiții hemodinamice), recoltare sau conservare. În cazurile de grefă cu rinichi de cadavru la care a fost semnalată oprirea cardiacă, NTA este totdeauna prezentă (Anderson 1977).

Cauzele care pot determina sau favoriza nefuncționarea rinichiului în primele minute după revascularizare sînt diferite (tabelul X).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL X

FACTORII NEMECANICI RESPONSABILI PENTRU NEFUNCȚIONAREA RINICHIULUI IN PERIOADA IMEDIAT POSTTRANSPLANT

Factori care țin de donator :
1. Hipotensiune prelungită.
2. Vîrstă înaintată.
3. Folosirea drogurilor vasopresoare.
4. Oliguria.

Factori care țin de recoltare :
1. Menținerea grefonului la temperatură ridicată.
2. Perfuzie continuă cu corticosteroizi.
3. Timp prelungit de ischemie.

Incompatibilitate imunologică :
1. Între grupele sanguine A, B, 0.
2. HLA mismatch.
3. Prezența anticorpilor citotoxici preformați.

Rejecție :
1. Hiperacută.
2. Accelerată.
3. Acută.
4. Cronică.

Toxicitatea medicamentelor.

În afara cauzelor imunologice care duc la apariția reacției de respingere și nefuncționarea grefei, cauzele legate de donator, prelevare sau medicamente nefrotoxice, sînt la fel de importante. Acestea sînt însă mai frecvente la prelevarea rinichiului de la donatorul cadavru. Scăderea volumului sanguin circulant efectiv poate duce la diminuarea irigării renale și apariția de leziuni ischemice și, în consecință, instalarea NTA. Folosirea substanțelor vasoactive de tip norepinefrină pentru menținerea tensiunii arteriale sau a drogurilor nefrotoxice poate altera funcția renală (Mayers 1975).

Timpul de prelevare a organului poate deasemeni afecta funcția renală, mai ales prin prelungirea timpului de ischemie caldă. Important este ca timpul de ischemie caldă (perioada între clamparea vaselor renale și răcirea rinichiului) să fie cît mai scurt. NTA crește proporțional cu prelungirea lui. În general, în cazurile de recoltare de la donatorul viu, acest timp este întotdeauna ușor de controlat și este mai scurt.

La donatorul cadavru, după recoltarea și spălarea rinichiului cu soluție Collins, urmează prezervarea sub hipotermie la 4°C care poate fi pentru o perioadă de pînă la 24—72 ore. Din aceste considerente, incidența oligoanuriei este de 30—50% la cazurile cu rinichi de la donator cadavru (Ereiss 1979, Brothy 1980).

În momentul grefării intervine al doilea timp de ischemie caldă care corespunde perioadei chirurgicale de efectuare a anastomozelor venoase și arteriale. Acestea însă se execută pe un grefon care a fost spălat și în lumenul vascular este soluția de spălare care poate menține temperatura grefonului la temperaturi apropiate de 4°C.

Dacă diureza nu apare în perioada imediat postoperatorie, cu toată hidratarea adecvată, și administrarea de diuretice, se preia bolnavul în dializă pînă la recuperarea funcției renale.

Atît timp cît rinichiul rămîne „viu", fără semne de rejecție controlate prin biopsie, se continuă terapia imunosupresivă.

III. Complicații extrarenale

În prezentarea complicațiilor extrarenale vom ține cont de frecvența și importanța lor în evoluția pacientului cu grefă renală încercînd să facem legătura cu drogurile imunosupresive specifice și contribuția lor la apariția și evoluția complicațiilor mai frecvent semnalate.

Deoarece apariția a numeroase manifestări ne-ar obliga la o extindere a acestui capitol pentru a prezenta o întreagă patologie în mare parte ia-

Scanned with OKEN Scanner

trogenă, vom face numai referiri generale deoarece în ultimă instanță, în afara faptului că ele apar în circumstanțele pacientului cu transplantare renală, marea majoritate constituie afecțiuni cunoscute, ele fiind întîlnite de sine stătător în cadrul patologiei medicale.

1. **Complicații infecțioase.** În ordinea frecvenței și nu mai puțin a gravității se semnalează apariția de complicații infecțioase : microbiene, virotice sau fungice. Apariția lor este cel mai frecvent legată de tratamentele combinate cu droguri imunosupresive (steroizi, azathioprina, seruri antilimfocitare) și mai puțin la pacienții tratați cu Cyclosporină.

Aceste complicații reprezintă una din cauzele mari de mortalitate după transplantare (Crosnier, Fouchère, Larange, Rifkind).

Riscul contaminării septice a determinat la începutul epocii de transplantare renală, construirea de compartimente sterile, de izolare a pacientului și ferirea de contact cu eventualele surse de contaminare. Circuitele speciale, camere sterile, materiale de uzaj unic, au fost și încă sînt considerate ca obligatorii pentru protecția pacientului, mai ales în prima perioadă postoperatorie cînd dozele de imunosupresoare sînt în general mai mari (fig. 39).

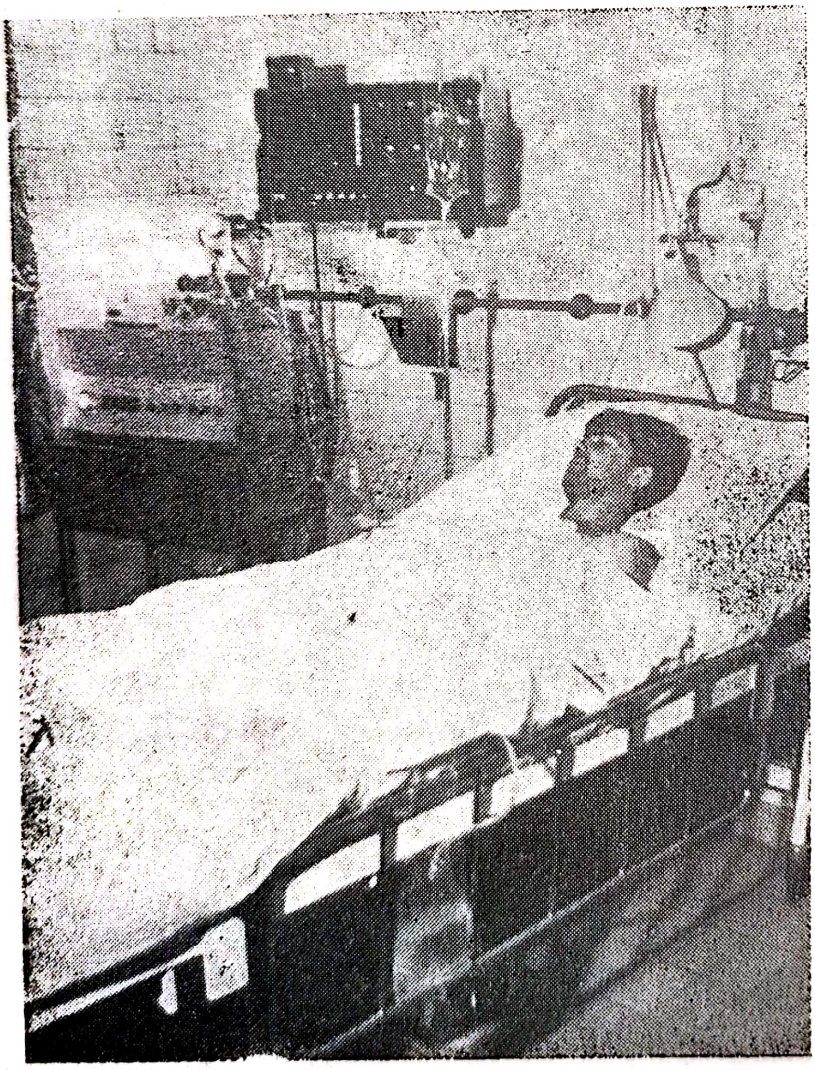


Fig. 39 — Pacient în evoluție postoperatorie în salonul de terapie intensivă al secției de transplant renal Fundeni.

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia infecţiilor este favorizată de anumiţi factori specifici acestei categorii de pacienţi :

1. Operaţia de transplantare este o operaţie mare, cu o procedură vasculară şi una urologică. Grefa de cadavru provine de la o categorie de pacienţi cu risc mare care pot prezenta diferite contaminări : politraumatisme, accidente de circulaţie etc. şi care în general prezintă diverse catetere, urinare intravenoase, sonde de intubaţie traheală, posibile căi de infectare.

2. Receptorii de grefă sînt uremici, cu imunodepresie, anurici, prezintă tulburări de coagulare şi, mai ales, prin restricţia proteică — de nutriţie.

3. Tratamentele imunosupresive reduc răspunsul imun afectînd ambele mecanisme, specifice şi nespecifice.

4. Există încă mulţi factori favorizanţi : vîrsta, diabetul, neutropenia, hepatite, iar la unii, funcţia grefei deficitară.

Etiopatogenie. Trei mecanisme pot fi responsabile : inocularea unui microorganism prezent în grefon, contaminarea cu un germen din jurul pacientului şi reactivarea unei infecţii latente datorită imunosupresiei. Frecvenţa infecţiilor a scăzut mult în ultimii ani, de la 43% (Leski 1969) la 13% (Peterson 1981) şi în ultimii ani, prin reducerea dozelor imunosupresoare diminuarea continuă.

Agenţii patogeni sînt diferiţi : bacterieni (germeni gram negativi şi gram pozitivi), viruşi, fungici sau protozoare. Manifestările clinice sînt variabile, de la infecţiile locale simple pînă la septicemii cu evoluţie dramatică, cu multiple localizări la nivelul sîngelui, plămînului, urinare, digestive, sistem nervos, ficat, piele şi altele.

Apariţia diverselor infecţii în cursul evoluţiei posttransplant poate fi :

1. precoce, de la primele zile pînă în primele 3 luni ;

2. infecţii tardive, apărute în primul an ;

3. infecţii la care momentul de apariţie este variabil, el fiind legat de diverse circumstanţe.

Printre infecţiile precoce se întîlnesc pneumoniile bacteriene, virale şi micotice, herpesul simplex, infecţiile urinare, infecţiile plăgilor operatorii, micozele orofaringiene, septicemiile cu germeni banali, endocardite, abcese cerebrale.

Infecţiile tardive cuprind salmonelozele, pneumonia cu *pneumocystis carini*, zona zoster şi micozele cutanate.

Infecţiile care apar variabil sînt : tuberculoza, infecţiile căilor respiratorii, meningitele, encefalitele, hepatite.

a. *Infecţiile urinare.* Cele mai frecvente sînt infecţiile urinare cu germeni gram negativi (bacili Colli, Enterobacter) probabil favorizate de prezenţa cateterului uretro-vezical, plasat întotdeauna pentru protecţia anastomozei uretero-vezicale şi monitorizarea urinară. Acestea sînt de fapt şi cele mai frecvent întîlnite în statistica noastră : 18,5%.

b. *Infecţiile pulmonare.* Infecţiile pulmonare, pneumopatile sînt de asemeni frecvent semnalate. Există de altfel o pneumopatie cu aspect particular descrisă sub numele de pneumonia transplantului — *transplant lung* — (Ritkind, Slapak). Acesta este un sindrom care, din punct de vedere ascultatoriu, este fără semne stetacustice, dar cu modificări radiologice importante (imagini macronodulare, opacităţi) şi semne generale alarmante, febră, dispnee însoţită de cianoză. Infecţiile pulmonare pot fi cauzate de diverşi agenţi patogeni (tabelul XI).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XI

Bacterii	Micoze	Viruși	Paraziți
Pneumococus *Staphylococus* Gram negativi *Legionela* *Nocardio asteroides* *Mycobacteria*	*Aspergillus Funigatus* Candida Mucor *Cryptococus*	Herpes CMV	*Pneumocystis carini* *Strongyloides* Toxoplasmoze

c. *Infecțiile sistemului nervos central.* Infecțiile sistemului nervos central sînt posibile și apariția lor este de asemeni gravă prin evoluție și consecințe. Apariția febrei, dureri de cap, semne meningeale și neurologice, corespund unor tulburări infecțioase centrale: abcese, meningite, encefalite. După Cohen, agenții patogeni cel mai frecvent implicați în apariția infecțiilor la nivelul sistemului nervos central sînt: *Listeria monocytogenos, Cryptococus neoformans, Mycobacteria, Nocardia, Aspergillus Funigatus, Mucor, Toxoplasmosis, Strongyloides.*

Evoluția infecțiilor la nivelul sistemului nervos central este întotdeauna gravă și însoțită de o mortalitate ridicată, peste 90% (Hooper 1982).

În grupul nostru de pacienți cu transplant renal am întîlnit un caz al cărui diagnostic, evoluție clinică și rezolvare le considerăm deosebit de interesant, Pacientul P.M., operat în 15 mai 1980 la vîrsta de 18 ani, primind grefa de la mama sa. Evoluția postoperatorie foarte bună. În luna martie 1988 se prezintă cu febră și simptomatologie pulmonară. Examenul radiologic evidențiază un proces congestiv la baza pulmonară stîngă și pleurezie secundară. Tratament cu Vibramicină și Gentamicină. După trei săptămîni revine în spital pentru crize jacksoniene motorii și hemipareză stg. Examenul neurologic, EEG, scintigrafie cerebrală, tomografie computerizată evidențiază o formațiune tumorală temporală dreaptă de etiologie necunoscută. La intervenția neurochirurgicală se găsește un abces cerebral iar bacteriologic, prezența bacilului Koch. Sub tratament cu tuberculostatice, starea generală și examenul neurologic se normalizează.

La 11 ani de la efectuarea transplantului renal, grefa funcționează normal, sub tratament imunosupresor: Imuran 1,5 mg/kg/zi, Prednisolon 10 mg/zi.

d. *Infecțiile tractului gastro-intestinal.* Primele infecții care apar la nivelul tubului digestiv sînt la nivel superior, stomatite sau esofagite, în general produse prin acțiunea agenților fungici, a căror cauză este cel mai frecvent *Candida albicans.* Diagnosticul se bazează pe examenul clinic, prin recunoașterea leziunilor specifice și este confirmat prin examenele de laborator.

La nivelul tubului digestiv inferior pot apărea enterite prin infectare cu Salmonella sau colita pseudo membranoasă a cărei cauză este *Clostridium difficilae.* Infecțiile pot fi asimptomatice sau pot deveni grave cu prognostic fatal datorită toxinemiei produsă de germeni. Deseori au fost constatate dezvoltarea și manifestarea clinică a infecțiilor cu *Strongyloides stercolaris* în unele zone endemice.

Apariția infecțiilor la nivelul tubului digestiv este însă mai rară, ele au în general o evoluție mai blîndă, iar diagnosticul este precizat prin examene bacteriologice (coproculturi).

Scanned with OKEN Scanner

e. *Complicațiile virale.* Complicațiile virale sînt destul de frecvente după transplantarea renală, deși unele sînt dificil de diagnosticat și uneori trec neobservate în cadrul unor stări febrile.

Infecțiile virale pot face parte din două grupe : 1) o primă categorie este reprezentată de infecțiile cauzate de viruși latenți, persistenți în organism, care sînt reactivați după transplantare, de exemplu virusul herpetic, hepatite virale și retrovirusuri. 2) infecții virale sporadice care apar într-o comunitate : myxovirusuri, paramyxovirusuri și picornoviruși.

Cele mai importante și frecvente infecții virale sînt cele produse prin citomegalovirus (CMV) și hepatita virotică B sau non A-non B.

În unele țări, peste 50 % din pacienții în dializă, cei care așteaptă transplantarea sînt purtători de viruși. După transplantare, tratamentul imunosupresiv poate reactiva și favoriza evoluția clinică, iar riscul unor incidente majore poate influența soarta grefei.

Atitudinea practică în fața unei infecții. Apariția infecțiilor în evoluția posttransplant, datorită varietății agenților patogeni, a localizărilor și mai ales al prognosticului, impun un diagnostic precis și rapid. Tratamentul cu antibiotice specifice și reducerea imunosupresoarelor este conduita care se impune.

a. *Diagnostic.* Diagnosticul poate fi dificil atunci cînd infecțiile nu se manifestă decît prin febră și deasemeni se pot asocia cu o reducere a funcției grefonului. Confuzia cu crizele de rejet este posibilă și comportă riscuri mari. Efectuarea frecventă, de rutină, a hemoculturilor, uroculturilor și coproculturilor, este o metodă de diagnostic precoce. În contextul tratamentului imunosupresiv se impun deseori cercetarea profilactică de anticorpi antivirali.

b. *Tratament.* În prezența infecțiilor grave se suspendă azathioprina și se reduc dozele de steroizi. În așteptarea culturilor și a antibioagramei se vor folosi antibiotice cu spectru larg — (Cefalosporine + Gentamicină) adaptate posologiei funcției renale.

Atunci cînd determinările bacteriologice confirmă agentul patogen și antibiograma ne oferă indicația tratamentului, acesta se va efectua după datele obținute. Evident, cu respectarea interacțiunii antibioticelor cu medicamentele imunosupresoare și adaptarea dozelor la funcția renală.

Cunoscînd riscul mare de apariție a infecțiilor la pacienții cu transplant renal, Tilney, Toussaint recomandă administrarea asoiciației Oxacilină-Ampicilină-Gentamicină chiar din momentul grefei renale. Noi am folosit combinația Pyopen-Gentamicină.

2. **Complicațiile hepatice.** Complicațiile hepatice sînt relativ frecvente și se manifestă clinic ca o hepatită care poate fi icterică sau nu. Pentru majoritatea autorilor, manifestările hepatice sînt atribuite medicamentelor imunosupresoare (azathioprina). Nu este însă totdeauna posibil de a preciza dacă este o hepatită virală favorizată de azathioprină sau de o hepatită toxică, ca rezultat al acțiunii directe a acestui medicament asupra ficatului. Oricum, cunoscînd toxicitatea hepatică a azathioprinei, este recomandabilă întreruperea administrării sale în caz de hepatită, indiferent că este determinată de cytomegalovirus, virusul Epstein-Barr, virus A, B sau C.

În statistica noastră am întîlnit trei cazuri de atingere hepatică. La doi bolnavi, în cursul tratamentului imunosupresor, au apărut semnele clinice și de laborator ale hepatitei acute. Cel de al treilea era cunoscut ca bolnav cu hepatită cronică agresivă și cu fenomene de decompensare hepatică

parènchimatoasă în antecedente. La toţi trei, evoluţia finală la doi ani după transplantare a fost fatală. Întreruperea tratamentului cu azathioprină a dus la instalarea rejetului cronic şi pierderea funcţiei rinichiului grefat.

3. **Complicaţii digestive.** Aceste complicaţii sînt direct legate de corticoterapie. Ulcerele gastro-duodenale sînt descoperite prin examene radiologice sau endoscopice, dar cel mai des prin complicaţiile lor, hemoragii digestive, perforaţii. Apariţia lor obligă întreruperea terapiei.

Unul din cazurile noastre, R.L., 19 ani, fără trecut digestiv, în evoluţia posttransplant la 6 luni sub tratament cu azathioprină 2 mg/kg şi prednisolon 30 mg/zi, a fost internat de urgenţă într-un spital de provincie pentru abdomen acut (ulcer gastric perforat). Întîrzierea diagnosticului şi a atitudinii terapeutice, motivată de existenţa grefei renală, a dus la evoluţia dramatică, peritonită în stare toxico-septică.

Complicaţiile pancreatice cu forme severe şi mortale au fost semnalate după transplantarea renală. Au fost interpretate ca secundare corticoterapiei, infecţiilor cu cytomegalovirus

Noi am întîlnit un caz de pancreatită acută, ulcero-necrozantă cu evoluţie fatală, la o bolnavă tînără cu evoluţia grefei excelentă pînă la apariţia pancreatitei.

4. **Complicaţii cardio-vasculare.** Apariţia şi frecvenţa lor la bolnavii în posttransplant au în general două explicaţii: prima este legată de trecutul lor apropiat, bolnavi uremici, cu numeroase probleme cardio-vasculare (HTA, tulburări de ritm, pericardite, insuficienţe cardiace); cea de a doua este legată de terapia imunosupresoare (HTA) şi de unele momente ale evoluţiei anastomozelor vasculare sau de prezenţa rinichilor proprii.

Cea mai frecventă cauză a HTA o constituie tratamentul cu steroizi care, prin mecanismele cunoscute, poate favoriza apariţia unei lejere hipertensiuni arteriale care, însă, prin regim desodat şi betablocante, în general, este controlabilă.

5. **Complicaţii hematologice.** La toţi pacienţii trataţi cu azathioprină, leucopenia constituie o regulă. Atunci cînd leucocitele scad la 5 000/ml este necesară reducerea dozelor. Cînd leucopenia este importantă, 3 000/ml, şi este însoţită de neutropenie şi eosinofilie, întreruperea tratamentului este obligatorie. Se remarcă o diferenţiere a pacienţilor în ceea ce priveşte toleranţa lor la azathioprină. Există unii pacienţi cu o sensibilitate particulară, aceasta a constituit un argument pentru ideea cercetării toleranţei primitorului înaintea practicării grefei renale.

6. **Complicaţii endocrino-metabolice.** Terapia cu steroizi este fără îndoială la originea unor complicaţii endocrine. Apariţia de hiperglicemii la pacienţii cu tratamente cortizonice este cunoscută încă de la începutul tratamentelor. Este curios însă faptul că în cazurile de transplantare renală, faţă de dozele administrate, de durata tratamentului, apariţia diabetului este redusă. Semnalat la 2% din pacienţii trataţi cu doze mari de cortizon, nu apare la cei cu doze reduse.

Remarcabil este faptul că unul din elementele principale ale corticoterapiei îl constituie obezitatea şi apariţia sindromului Cushing (facies de lună plină, vultuos, pilozitate etc.). Tratamentul cu doze reduse chiar din inducţie şi reducerea la timp a dozelor de menţinere au ameliorat mult această complicaţie a tratamentului.

7. **Complicaţii oculare.** Se întîlnesc sub formă de cataractă şi glaucom cam la 2% din pacienţii trataţi cu steroizi (Perrin).

8. **Complicaţii osteo-articulare.** Cea mai frecventă şi importantă o consti-

Scanned with OKEN Scanner

tuie necroza aseptică de cap femural întîlnită la aproximativ 9% din primitori. La producerea ei se apreciază ca etiologie : corticoterapia, hiperparatiroidia, obezitatea, hiperglicemia. De cele mai dese ori [illegible]progresează și, în timp, necesită artroplastia.

9. **Complicații neoplazice.** Frecvența apariției neoplaziilor [illegible]purtătorii de grefă este mai frecventă decît la martori. Starzl consideră că aceasta este datorită imunosupresiei. Tumorile maligne cele mai des semnalate sînt cele de origine epitelială, urmate de carcinoame și limfoame. Apariția lor este mai frecventă la cei cu o a doua grefă, 9%, față de prima grefă, 0,4%.

Din datele prezentate se remarcă faptul că marea majoritate a complicațiilor medicale apărute în perioada posttransplant sînt în strînsă legătură cu terapia imunosupresivă convențională (Imuran-steroizi) și îndeosebi în funcție de dozele administrate.

Astăzi, prin reducerea dozelor și mai ales prin introducerea de noi imunosupresive (Sandimmun), frecvența și gravitatea lor a scăzut mult, iar unele au dispărut complet din evoluția pacienților cu grefă renală. În acest mod, prognosticul, inserția socială și comportamentul acestei categorii de pacienți reprezintă cel mai mare succes al medicinii contemporane.

Bibliografie

1. ALLEN, J. C. (1976) — Infection and the Compromised Host. Williams and Williams Corp. Ed. Baltimore.
2. ANDERSON, R. J., SCHAFER, L. A., OLM, D. B. and. EICHKOFF, T. C. (1973) — Infections risk factors in the imunosuppressed host. Am. J. Med. nr. 54, p. 453—458.
3. BENGTSSON, V., JOHANSSONS, S. et ANGERVALL, L. (1978) — Malignancies of the urinary tract and their relation to analgesic abuse. Kidney Int. nr. 3, p. 107—111.
4. BETTS, R. F., FREEMAN, R. B., GORDON DOUGLAS, R. J., TALLEY, T. E., RUNDELL, B. (1975) — Transmission of cytomegalovirus infection with renal allograft. Kidney Int. nr. 8, p. 387—394.
5. CAMERAN, J. S., TURNER, D. R. (1977) Recurent glomerulonephritis in allografted kidneys. Clin. Nephrol. F., p. 47—54.
6. CHIOREAN, M. (1983) — Imunologie pentru chirurgi și anesteziologi. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, p. 326—330.
7. COHEN, J., HOPKIN, J, KURTZ, J. (1988) — Infections complications after Renal Transplantation. Kidney Transplantation. P. 533—567. Ed. P. Morris W. Saunders comp. London.
8. CROSNIER, J. (1981) — Extrarenal complications Renal Transplantation Theory and Practice, p. 233—261. Ed. Hamburger, J., Crosnier, J., Bach, J. F. Williams and Wilkins — Baltimore/London.
9. GLAZER, J. P., FRIEDMAN, H. M., GROSSMAN, R. A., BARKER, F. C., STARR, E. E., PLOTKIN, S. A. (1978) — Cytomegalovirus vaccination and renal transplantation. Lancet nr. 1, p. 90—96.
10. GOODMAN, N., DAVES, M. L. and RITKIND, D. (1967) — Pulmonary roentgen findings following renal transplantations. Radiology nr. 89, p. 621—631.
11. JONES, R. H., RUDGE, C. J., BEWICK, M., PARSONS, V. and WESTON, M. J. (1978) — Cimetidin prophylaxis against upper gastrointestinal haemorrhage after renal transplantation. Br. J. Med. nr. 1, p. 398—404.
12. LAGNOFF, E., MADSEN, S. (1983) — Rapid metabolism of Cyclosporin and prednisone in kidney transplant patients on tuberculo-static treatment. Lancet nr. 2, p. 1 303—1 305.
13. LAGRANGE, PH., ACAR, J. F., IDATTE, J. M., BEDROSSIAN, J. and BRISSET, J. M., (1975) — Infections au cours des transplantations rénales. Pathol. Biol. nr. 21, p. 881—901.
14. KLINTMALAM, G. B. C., IWATSUKI, S., STRAZL, T. E. (1981) — Cyclosporin A hepatotoxicity in 66 renal allograft recipients. Transplantation, nr. 32, p. 488—489.
15. NEZZ, T. A., and HUDGEL, D. W. (1973) — Miliary tuberculosis in a renal transplant recipient. Am. Rev. Respir. Dis. nr. 108, p. 677—684.
16. O'SULLIVAN, D. P. (1985) — Convulsions associated with Cyclopsporin A. Br. Med. J. nr. 3, p. 290—298.

Scanned with OKEN Scanner

tuie necroza aseptică de cap femural întîlnită la aproximativ 9% din primitori. La producerea ei se apreciază ca etiologie : corticoterapia, hiperparatiroidia, obezitatea, hiperglicemia. De cele mai dese ori progresează și, în timp, necesită artroplastia.

9. **Complicații neoplazice.** Frecvența apariției neoplaziilor la purtătorii de grefă este mai frecventă decît la martori. Starzl consideră că aceasta este datorită imunosupresiei. Tumorile maligne cele mai des semnalate sînt cele de origine epitelială, urmate de carcinoame și limfoame. Apariția lor este mai frecventă la cei cu o a doua grefă, 9%, față de prima grefă, 0,4%.

Din datele prezentate se remarcă faptul că marea majoritate a complicațiilor medicale apărute în perioada posttransplant sînt în strînsă legătură cu terapia imunosupresivă convențională (Imuran-steroizi) și îndeosebi în funcție de dozele administrate.

Astăzi, prin reducerea dozelor și mai ales prin introducerea de noi imunosupresive (Sandimmun), frecvența și gravitatea lor a scăzut mult, iar unele au dispărut complet din evoluția pacienților cu grefă renală. În acest mod, prognosticul, inserția socială și comportamentul acestei categorii de pacienți reprezintă cel mai mare succes al medicinii contemporane.

Bibliografie

1. ALLEN, J. C. (1976) — Infection and the Compromised Host. Williams and Williams Corp. Ed. Baltimore.
2. ANDERSON, R. J., SCHAFER, L. A., OLM, D. B. and. EICHKOFF, T. C. (1973) — Infections risk factors in the imunosuppressed host. Am. J. Med. nr. 54, p. 453—458.
3. BENGTSSON, V., JOHANSSONS, S. et ANGERVALL, L. (1978) — Malignancies of the urinary tract and their relation to analgesic abuse. Kidney Int. nr. 3, p. 107—111.
4. BETTS, R. F., FREEMAN, R. B., GORDON DOUGLAS, R. J., TALLEY, T. E., RUNDELL, B. (1975) — Transmission of cytomegalovirus infection with renal allograft. Kidney Int. nr. 8, p. 387—394.
5. CAMERAN, J. S., TURNER, D. R. (1977) Recurent glomerulonephritis in allografted kidneys. Clin. Nephrol. F., p. 47—54.
6. CHIOREAN, M. (1983) — Imunologie pentru chirurgi și anesteziologi. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, p. 326—330.
7. COHEN, J., HOPKIN, J, KURTZ, J. (1988) — Infections complications after Renal Transplantation. Kidney Transplantation. P. 533—567. Ed. P. Morris W. Saunders comp. London.
8. CROSNIER, J. (1981) — Extrarenal complications Renal Transplantation Theory and Practice, p. 233—261. Ed. Hamburger, J., Crosnier, J., Bach, J. F. Williams and Wilkins — Baltimore/London.
9. GLAZER, J. P., FRIEDMAN, H. M., GROSSMAN, R. A., BARKER, F. C., STARR, E. E., PLOTKIN, S. A. (1978) — Cytomegalovirus vaccination and renal transplantation. Lancet nr. 1, p. 90—96.
10. GOODMAN, N., DAVES, M. L. and RITKIND, D. (1967) — Pulmonary roentgen findings following renal transplantations. Radiology nr. 89, p. 621—631.
11. JONES, R. H., RUDGE, C. J., BEWICK, M., PARSONS, V. and WESTON, M. J. (1978) — Cimetidin prophylaxis against upper gastrointestinal haemorrhage after renal transplantation. Br. J. Med. nr. 1, p. 398—404.
12. LAGNOFF, E., MADSEN, S. (1983) — Rapid metabolism of Cyclosporin and prednisone in kidney transplant patients on tuberculo-static treatment. Lancet nr. 2, p. 1 303—1 305.
13. LAGRANGE, PH., ACAR, J. F., IDATTE, J. M., BEDROSSIAN, J. and BRISSET, J. M., (1975) — Infections au cours des transplantations rénales. Pathol. Biol. nr. 21, p. 881—901.
14. KLINTMALAM, G. B. C., IWATSUKI, S., STRAZL, T. E. (1981) — Cyclosporin A hepatotoxicity in 66 renal allograft recipients. Transplantation, nr. 32, p. 488—489.
15. NEZZ, T. A., and HUDGEL, D. W. (1973) — Miliary tuberculosis in a renal transplant recipient. Am. Rev. Respir. Dis. nr. 108, p. 677—684.
16. O'SULLIVAN, D. P. (1985) — Convulsions associated with Cyclopsporin A. Br. Med. J. nr. 3, p. 290—298.

Scanned with OKEN Scanner

10.

Posibilități și perspective ale transplantării renale în țara noastră

E. PROCA

Prin acest ultim capitol dorim să încheiem studiul clinic adresat transplantării renale într-un mod mai puțin obișnuit, întorcîndu-ne la ceea ce am spus din primele pagini și anume că experiența noastră este limitată, dar că dorim — și putem — să facem mai mult.

Ne propunem deci să prezentăm aprecierii critice a celor care mai au răbdarea să parcurgă ceea ce urmează, unele puncte de vedere care ar putea impulsiona un interes mai larg, sperînd că printre aceștia se vor număra și factori de decizie.

Transplantarea renală este actualmente acceptată în aproape toate țările ca terapeutica de elecție a insuficienței renale aflată în faza terminală, deoarece este cea mai eficace pe planul rezultatelor, asigură viață normală cu integrarea socială completă și, în perspectiva timpului, reprezintă metoda cea mai puțin costisitoare.

Nu putem — și nici nu este necesar — să aducem toate datele statistice care să sprijine acest punct de vedere, dar două cifre ni se par elocvente. În 1984, raportul Societății europene de dializă și transplantare consemna 46 114 transplante renale efectuate în 28 de țări ale Europei, pentru ca în 1990, acest număr să crească la aproape 100 000, numai în 1987 fiind efectuate 10 546 de grefări renale. În Statele Unite ale Americii, de mai bine de 20 de ani, transplantarea renală a fost din ce în ce mai mult utilizată, astfel că în 1990 Scott (1) consemnează că numai în S.U.A. se fac anual aproape 10 000 de grefări renale !

Desigur că inegalitățile actual existente între țări se manifestă și pe plan medical în general, în domeniul transplantărilor în special, deoarece pînă în 1984 Anglia efectuase 11 997 de transplante renale, iar Bulgaria două !

Deci țara noastră nu se poate compara cu țările industrializate, dar nici nu putem ignora că tot pînă în 1984 Cehoslovacia înregistra 987 transplante renale, fosta Republică Democrată Germană 1 359, Polonia 559, Iugoslavia 391 și Ungaria 285.

Mai mult decît atît ! La sfîrșitul anului 1989, aceste țări au înregistrat progrese importante, deoarece Bulgaria efectuase 55 de transplantări renale, Cehoslovacia 613, fosta Germanie răsăriteană 896, Ungaria 268, Polonia 1 144 și Iugoslavia 802 (datele menționate se referă la pacienții transplantați renal aflați în viață la data întocmirii raportului E.D.T.A.). Aceste date ne sînt defavorabile, deoarece în țara noastră s-a organizat și a funcționat primul Centru de hemodializă din întreaga Europă răsăriteană, ceea ce ne-ar fi permis să obținem realizări

Scanned with OKEN Scanner

semnificativ mai importante și în problema tratamentului insuficienţelor renale.

De ce nu am făcut-o s-ar putea explica în bună măsură — dar nu integral — prin cauze obiective. Credem însă că, în momentul actual, analiza retrospectivă nici nu mai poate schimba nimic și nici nu rezolvă problemele.

Mai curînd ne propunem să trecem în revistă aceste probleme, căutînd să găsim, dacă nu răspunsuri, cel puţin să formulăm sugestii, care să servească — eventual — drept punct de plecare pentru o discuţie multidisciplinară.

Și cu această afirmaţie am atins punctul central și cel mai nevralgic al transplantării renale, care este, prin excelenţă, o problemă de rezolvare interdisciplinară.

Cu cîţva ani înainte (2), scriam că, în condiţiile progresului tehnic actual, care a impus supraspecializarea, enciclopedismul medical a devenit imposibil. Noţiunea de specialist în chirurgie generală și-a pierdut conţinutul, după cum este pe cale să-l piardă cea de medic internist. Una din cauzele acestei dispariţii — și probabil cea mai importantă — este incapacitatea inteligenţei obișnuite de a asimila volumul uriaș de cunoștinţe care se acumulează în ritm rapid, în fiecare specialitate.

Desigur că avem nevoie în continuare, de un medic care să integreze cunoștinţele și să privească organismul așa cum l-a alcătuit natura, ca un tot unitar, capabil să știe esenţialul despre tot ce interesează sănătatea umană, căruia i se adresează pentru prima dată omul suferind și care, dacă va fi nevoie, va face dispeceratul indispensabil al primei orientări către specialist.

Acest medic este generalistul, pe care se sprijină întreaga noastră reţea de ocrotire a sănătăţii și pe care legislaţia noastră actuală nu-l mai condamnă la imobilism perpetuu, ci i-a strecurat în raniţă bastonul de mareșal, în măsura în care ajungînd medic primar, i se deschid porţile învăţămîntului medical de predare.

În problema insuficienţelor renale, practicianului generalist îi revine rolul primordial al depistării maladiilor uremigene în faza în care funcţiile renale sînt încă conservate (cum ar fi de dorit), fie ele glomerulonefrite postanginoase, infecţii urinare, diabet sau hipertensiunea arterială.

Avansînd primul diagnostic prezumptiv, el orientează bolnavul spre specialistul pe care-l consideră cel mai calificat în domeniul respectiv, fiind gata să-l reprimească, pentru supravegherea și aplicarea protocolului terapeutic convenit în urma precizării diagnosticului prin mijloacele specifice fiecărei specialităţi.

Aceste atribute ne obligă să-l introducem în reţeaua celor responsabili cu supravegherea bolnavilor cu transplant renal, pentru că o stare gripală aparent anodină, oboseala nejustificată, fără cauză aparentă și croșetul hipertensiv pot fi în realitate manifestări iniţiale de rejecţie a grefei.

Din momentul instalării deficitului funcţional renal, rolul principal revine nefrologului, indiferent care este maladia care a condus la insuficienţa renală.

Bine ar fi ca lui să nu-i fie adresate numai stadiile finale ale insuficienţei renale, ci tocmai stadiile precoce, cu rezervă funcţională bună, în care tratamentul bine condus ar putea asigura bolnavului viaţa relativ normală.

În orice caz, din momentul instalării uremiei, bolnavul aparţine integral nefrologului. El stabilește diagnosticul complet, necesar fixării prognosticului și indicaţiei terapeutice, obiectivează maladia de bază prin examenul histologic al parenchimului

Scanned with OKEN Scanner

renal, precizează rezerva funcțională renală cu ajutorul testelor specifice, scoate la lumină consecințele insuficienței renale asupra altor organe și sisteme sau, după caz, probează influența inversă a visceropatiilor independent coexistente asupra evoluției insuficienței renale. Pe plan practic, nefrologul recomandă, aplică și supraveghează în spital tratamentul complex al bolnavului și, prin dispensarizare, controale periodice, vizite la domiciliu sau prin medicul generalist, pe care l-a pregătit în acest sens, își asumă controlul permanent al insuficientului renal. Tot el constată cînd viața acestuia nu mai este posibilă fără suport terapeutic special, selectează pe cei care trebuie dializați, indicînd forma de epurație extrarenală care convine fiecărui caz în parte, supraveghează evoluția bolnavului sub dializă și, în funcție de rezultatele acesteia, de posibilitățile locale, de perspectivele de viață sau de dorința bolnavului, selectează pacienții care pot deveni candidați pentru transplantarea renală. Odată făcută această selecție, nefrologul pregătește pentru operație pe cei care așteaptă sub dializă găsirea rinichiului de grefat, corectînd — pe cît posibil — toate deficiențele biologice, pregătind pe plan psihic viitorul purtător de organ străin, și, în ultimă instanță, alegînd momentul optim al intervenției chirurgicale. În această ultimă parte a activității lui, nefrologul are asigurată colaborarea specialistului care va executa operația de grefare propriu-zisă și care va prelua integral supravegherea bolnavului din momentul transferării lui în serviciul chirurgical, pe toată durata pînă la vindecarea plăgii operatorii. Supravegherea postoperatorie a bolnavului grefat cade în sarcina cuplului de bază, chirurg-reanimator, binom inseparabil, indispensabil, indestructibil, insensibil la vanități de supra- sau subordonare, rezistent la orice influență disjunctivă și care va răspunde de bolnavul grefat pînă la vindecarea plăgii operatorii și ștergerea reacției postagresive chirurgicale. De acum încolo, nefrologul reia controlul complex al bolnavului pe toată durata vieții acestuia, fixează modulul urmăririi periodice, apelează la diverși specialiști și diverse metode de investigație cînd o situație o cere, stabilește și adaptează schema terapeutică imunosupresoare, contribuie la programul de recuperare care vizează reinserția biologică, psihologică, familială și socială a fostului uremic, devenind om sănătos în condițiile speciale create de transplantare.

Prin forme de organizare deja existente sau prin altele nou formate, nefrologul are evidența bolnavilor cu insuficiență renală de pe teritoriul care-i revine, centralizează pentru fiecare dintre ei apartenența la grupele sanghine principale și histocompatibilitatea în sistemele antigenice HLA, DR, DC etc., face operațiunile de noi luări în evidență sau încetarea urmării unor bolnavi, stabilește colaborări specifice cu alte organisme similare autohtone sau străine, inițiază acțiuni de depistare a maladiilor renale în grupurile sociale ale bolnavilor cu risc, organizează cursuri de informare, specializare și perfecționare în probleme nefrologice, contribuie la educarea populației în probleme de nefrologie, avînd ca obiectiv principal atît diminuarea numărului foarte mare de bolnavi cu insuficiență renală terminală, cît și reabilitarea lor.

În drumul lui spre transplantarea renală, bolnavul uremic se interferează nu numai cu cei doi specialiști care au fost scoși în evidență pînă acum, nefrologul și chirurgul, ci cu foarte mulți alții, a căror contribuție devine, în momente date, esențială pentru viața lui.

Intenționat întîrziem asupra acestor aspecte, deoarece sîntem confrun-

tați cu întrebări care nu au răspuns, cu — de pildă — cine trebuie să facă, cine trebuie să răspundă, cine trebuie să conducă etc.etc.

Credem că răspunsul trebuie să fie unul singur: fiecare în parte și toți împreună! Transplantarea renală este o tablă de șah, fără regi și regine intangibile, fără turnuri inexpugnabile, fără cai săltăreți sau piese cu nume jenante, ea este alcătuită numai din pioni, a căror forță rezultă din numărul lor, care rînd pe rînd își asumă, pentru un timp, rol determinant și care, odată obiectivul atins, se retrag în anonimatul care pregătește asaltul următor.

Și totuși, cine conduce jocul? Cine are răspunderea? Credem că fiecare specialist implicat în lanțul complex al transplantării renale are, la un moment dat, atît rolul principal cît și răspunderea pentru ceea ce face, iar rezultatul final rezultă din suma calităților individuale a colectivului interdisciplinar.

În transplantarea renală intervin deci numeroși specialiști chemați să rezolve fiecare, cu competență maximă, partea care le revine:

a. *Imunologul* efectuează testele de histocompatibilitate, pe baza cărora, din grupul mare al bolnavilor care așteaptă sub hemodializă, va fi ales cel mai potrivit receptor pentru rinichiul donat. Stabilirea grupelor sanguine majore și a subgrupelor acestora, depistarea anticorpilor iregulari, testele de presensibilizare și toată gama testelor de stabilire a imunocompetenței (umorale, celulare, reactivitatea în cultură mixtă limfocitară, răspunsul limfocitelor la mitogeni tip RHA, limfograma în scanning pe sînge periferic etc. etc.) revin acestui specialist. Tot el asigură monitorizarea imunologică postoperatorie, semnalează iminența crizei de rejecție sau o confirmă cînd tabloul clinic este obscur.

Pe plan general, asigură tipizarea imunologică a populației interesate, întocmește așa-zisul registru național (sau regional) de transplant, se conectează la sisteme similare vecine.

Are de asemenea obligația cercetării clinice legate de sistemele antigenice plecînd de la realitatea că persistă multe necunoscute referitor la histocompatibilitate, că în afara celor 3 clase principale de antigene există și altele, ca sistemul antigenic eritrocitar Lewis, că se înregistrează succese clinice cu histocompatibilitate slabă receptor-donator, ceea ce arată că gazda poate avea un rol mai mare decît se cunoaște în prezent și multe altele.

b. *Anatomopatologul*. Furnizează elementele anatomo-histologice indispensabile diagnosticului nefropatiei care a condus la insuficiența renală, diagnostichează criza de rejecție acută în organul transplantat, semnalează începutul și urmărește prin examene succesive, evoluția crizei de rejecție cronică, diferențiază procesele de rejecție de necroza tubulară, pielonefrite sau alte leziuni care, la un moment dat în evoluția posttransplantare, pot determina oligoanurie, examinează macro- și microscopic piesele de nefrectomie la receptor, fie că este vorba despre rinichii orginali extirpați din cauza infecției, hipertensiunii, neoplasmului etc., fie că este vorba de rinichiul grefat compromis acut sau cronic. El poate fi invitat să analizeze o biopsie din rinichiul donat, în vederea stabilirii viabilității organului după revascularizare (sau dacă aceasta mai rămîne oportună după ischemiile prelungite) și se însărcinează cu controlul necroscopic al donatorului-cadavru, pentru depistarea eventualelor leziuni asimptomice.

Ca alternativă unor examene histologice avem actualmente citologia exfoliativă primară sau aspirativă, prin punctie renală cu ac fin, dirijată ecografic, care, celor experimentați, le

furnizează rezultate comparabile histologiei clasice.

c. *Specialistul în imagistică*, ecografist sau tomodensitometrist, contribuie cu date importante relativ la volumul rinichiului grefat, consistența parenchimului, starea căilor de excreție, evoluția în timp a dimensiunilor grefei și facilitează atît diagnosticul colecțiilor perirenale, cît și puncționarea percutanată a lor în scop diagnostic sau terapeutic.

Aceste investigații au imensul avantaj de a fi neinvazive, deci repetabile fără risc pentru receptor, iar datele pe care le furnizează, coroborate cu examenul clinic și alte investigații, sînt de mare utilitate pentru supravegherea postoperatorie a rinichiului grefat, depistarea crizei de rejecție sau a altor complicații, în special obstructive.

d. *Specialistul radiolog*. Este solicitat de mai multe ori pe parcursul etapelor transplantării renale, atît înaintea operației, cît și în perioada postoperatorie. El execută radiografia pulmonară a donatorului voluntar viu, pentru depistarea eventualelor leziuni asimptomatice și-i face urografia intravenoasă, test eliminator pentru respectivul donator, în măsura în care descoperă ceea ce nu se știa pînă atunci, că are un rinichi hipoplazic sau absent congenital (așa cum s-a întîmplat cu tatăl uneia dintre pacientele noastre) o hidronefroză tăcută sau altceva care-l împiedică să doneze rinichiul.

Prospectivul receptor este deasemenea investigat radiologic preoperator prin radiografie pulmonară, irigografie, în vederea descoperirii eventualilor diverticuli colonici, care impun colectomia anterior transplantării și prin opacifieri ale tractului urinar, din care nu va omite uretrocistografia retrogradă și micțională, pentru a exclude existența refluxului vezico-ureteral și a preciza starea vezicii urinare și a uretrei, în vederea alegerii metodei de derivație urinară a rinichiului grefat.

În perioada posttransplantare, complicații infecțioase pulmonare, fistulele urinare, obstrucțiile căii de excreție și chiar criza de rejecție fac indispensabilă contribuția acestui specialist la stabilirea diagnosticului adecvat.

e. *Specialistul arteriografist* deține un rol mai restrîns, dar indispensabil unui anumit moment diagnostic. Astfel, după ce urografia donatorului voluntar viu a demonstrat prezența a doi rinichi cu morfologie și funcție normale, urmează efectuarea arteriografiei renale, care va indica tipul vascularizației arteriale pentru fiecare rinichi în parte, element important pentru alegerea rinichiului de recoltat.

În perioada postoperatorie, angiografia devine necesară — sau de neînlocuit — pentru diagnosticul unor complicații specifice rinichiului grefat, anume obstrucția acută arterială, stenoza arterială și criza de rejecție.

În cazuri selecționate, cu deosebire la pacienții hipertensivi, diagnosticul trebuie completat prin coronarografii sau arteriografii carotidiene.

f. *Bacteriologul* are o sarcină mai ingrată, deoarece trebuie să izoleze din produsele analizate (sînge, urină, spută, secreții diverse nazale, vaginale etc.) nu numai germenii gram-pozitivi și gram-negativi cu care este confruntat frecvent deci pe care-i cunoaște bine, ci și microorganisme rare, mai puțin cunoscute, care se dezvoltă din cauza imunosupresiei medicamentoase, cum sînt variate forme de viruși, fungi, Listeria, Nocardia, Histoplasme etc. etc. și pe care le-am amintit la timpul oportun.

Frecvența examenelor bacteriologice în perioada preoperatorie, dar mai ales în perioada posttransplantare, cu deosebire în intervalul de administrare

Scanned with OKEN Scanner

a dozelor mari de imunosupresoare sau cînd bolnavul transplantat face febră, impune bacteriologului contactul strîns cu bolnavul transplantat, dacă nu în sistem de gardă permanentă, cel puţin la solicitarea reanimatorului sau nefrologului, chiar în afara orelor de serviciu.

g. *Specialistul urolog* ocupă o poziţie particulară în colectivul complex care realizează transplantarea renală. El poate contribui foarte mult sau foarte puţin, dar întotdeauna esenţial ! Foarte mult cînd el este cel care execută toţi timpii tehnici ai grefării renale, atît revascularizarea, cît şi reconstrucţia tranzitului urinar ; mai puţin, cînd efectuează numai anastomoza ureterovezicală sau altă formă de derivaţie urinară sau foarte puţin, cînd este solicitat să răspundă numai dacă tractul urinar al candidatului la transplantare este normal preoperator şi rămîne ca atare după operaţie. Chiar în această ultimă ipostază, cînd trebuie să ateste libertatea căilor urinare şi dacă evacuarea urinii se face normal sau nu, punctul de vedere urologic capătă importanţă majoră pentru stabilirea diagnosticului. În acelaşi sens, specialistul urolog intervine în diagnosticul diferenţial al anuriei la bolnavul transplantat, supraveghează sonda uretro-vezicală, montează cateterul Cook pe cale retrogradă pentru decomprimarea bazinetului, inseră percutanat sonda de nefrostomie pentru tratarea fistulelor urinare, închide vezica urinară dehiscentă, execută recoltarea grefei renale de la donatorul viu şi practică nefrectomia uni- sau bilaterală în cazurile în care devine necesară. Tot el rezolvă obstrucţiile urinare joase ale viitorului receptor de grefă renală sau pe cele care apar după transplantarea renală, măreşte vezica urinară micşorată prin scleroză retractilă sau confecţionează conductul intestinal la care va fi anastomozat ureterul grefei renale.

Probabil că unele dintre aceste prestaţii chirurgicale vor putea fi realizate şi de chirurgul instruit în acest sens, aşa după cum urologul a învăţat să facă anastomoze vasculare, dar prin cunoştinţele lui diagnostice şi prin prestaţia terapeutică endoscopică, urologul devine permanent indispensabil pregătirii, executării şi supravegherii postoperatorii a grefei renale.

Şi dacă urologul pe care-l solicităm este unul care lucrează în preajma unui nefrolog, vom avea de-a face cu un specialist dublu informat, similar nefrologului care activează sub acelaşi acoperiş spitalicesc cu un urolog dispus la colaborare.

h. La specialiştii sus-menţionaţi se adaugă cohorta compusă din biochimişti, hematologi, izotopişti, medici transfuzori, specialişti în nutriţie şi dieteticieni, fără a mai vorbi de cei chemaţi ocazional în consult, cardiologi, neurologi şi atîţi alţii.

Insistenţa pe care am depus-o în descrierea colectivului necesar transplantării renale este justificată de răspunsul pe care trebuie să-l dăm întrebării : unde şi cine face transplantarea renală ?

La prima parte răspunsul este clar : transplantarea se face în orice unitate medicală prevăzută cu toate cadrele enumerate, special instruite în acest scop şi înzestrată cu toate mijloacele tehnice de investigaţie şi tratament necesare acestei activităţi.

Nu toate facilităţile semnalate trebuie obligatoriu să facă parte din aceeaşi unitate spitalicească ! Se poate recurge la colaboratorii din afară, dar trei verigi sînt absolut de neînlocuit şi formează nucleul de bază : nefrologul + hemodializa, chirurgul şi anestezistul-reanimator.

Faptul că la noi în ţară iniţiativa transplantării renale a parţinut unei clinici de urologie nu trebuie să sur-

prindă (şi am explicat de ce !) dar nici nu constituie un fenomen izolat sau original, deoarece la Spitalul Necker din Paris, la Peter Bent Brigham Hospital din Boston sau la General Infirmary din Leeds lucrurile s-au întîmplat întrucîtva asemănător.

Avem certa convingere că handicapul nostru va putea fi depăşit într-un timp relativ scurt, deoarece în anii recenţi s-au deschis alte centre de hemodializă, la Arad, Iaşi, Sibiu, Constanţa, Craiova, Tg. Mureş care vor putea dializa un număr mult mai mare de bolnavi cu insuficienţă renală şi care se vor adăuga celor aflaţi în programul centrelor de hemodializă de la Spitalul „Carol Davila", de la Timişoara şi de la Cluj.

În aceste condiţii, Societatea de Nefrologie va putea controla mai bine problema insuficienţei renale la nivelul întregului nostru teritoriu prin reţeaua de specialişti nefrologi pe care a creeat-o şi pe care o extinde, va putea efectua selecţionarea candidaţilor la grefă renală, ale căror date de histocompatibilitate vor fi stocate în memoria computerului central, în aşteptarea grefei renale.

Ar exista şi altă posibilitate de a mări numărul uremicilor care beneficiază de suport terapeutic vital, prin iniţierea şi extinderea programelor de dializă peritoneală, fie în varianta intermitentă, fie în varianta continuă ambulatorie. Prin ameliorările tehnice recente metoda a cîştigat eficacitate, concomitent cu scăderea riscului complicaţiilor şi a costului, ceea ce o face în multe situaţii preferabilă hemodializei.

În unele ţări dezvoltate există o altă formă de organizare a acestei activităţi şi anume Centrul de transplantare, unitate cu personalitate profesională şi juridică, dotată cu tot ceea ce este necesar pe planul înzestrării tehnice pentru transplantarea de organe (rinichi, cord, ficat, pancreas), cu buget propriu şi cu o largă reţea de sponsori, dar mai ales cu personal medical, mediu, tehnic şi auxiliar cu înaltă calificare şi care răspunde de toate etapele transplantării, respectiv recoltarea organelor, prezervarea lor, transportul, grefarea la receptori, supravegherea postoperatorie şi chiar de reabilitarea medicală şi socio-profesională a bolnavilor grefaţi. Acest centru, care deţine şi evidenţa centralizată computerizată a bolnavilor candidaţi pentru transplantare în teritoriul care-i este acordat, este larg conectat cu alte centre similare din aceeaşi ţară sau din alte ţări, fie în cadrul unor colaborări bilaterale sub emblema unei organizaţii de tipul *Eurotransplant*, *Intertransplant*, *Scandiatransplant*, *United Kingdom Transplant*, pentru a aminti numai pe cele din Europa.

Deşi organizarea unui astfel de centru specializat este iniţial extrem de oneroasă, uneori fiind necesară construirea unei clădiri anume concepută în acest scop, amortizarea investigaţiilor se obţine în puţini ani, pentru a deveni curînd rentabilă, datorită eficacităţii şi calităţii rezultatelor, mereu perfectibile, prin repetare, fără să mai vorbim despre imensul salt valoric medical şi uman.

De unde se procură grefele renale? Am semnalat deja disproporţia imensă care există între numărul enorm al pacienţilor cu insuficienţă renală terminală, care ar putea fi salvaţi prin transplantare renală şi numărul extrem de mic de grefe renale disponibile.

Astfel, potrivit statisticilor, la un milion de locuitori există aproximativ 280 de uremici care necesită suport terapeutic vital (dializă) şi că, în prezent, chiar în ţările industrializate, nu se pot executa decît aproximativ 30 de transplante renale.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste cifre nu mai necesită nici un fel de comentariu și explică de ce problema prioritară a transplantării renale (de fapt a oricărei transplantări viscerale), la noi și pretutindeni, constă în găsirea donatorilor de organe.

În principiu, grefele renale se pot obține numai din sursă umană, de la donatori sănătoși în viață sau de la donatori care decedează, printr-unul din următoarele patru moduri :

a) donare voluntară de la persoane decedate ;

b) donare voluntară de la persoane în viață ;

c) cumpărare ;

d) recoltare fără permisie de la cadavre.

Indiferent de modalitatea prin care se obține grefa renală, actul în sine, al donării și recoltării organului destinat transplantării de către o echipă de medici are, pe lîngă aspectele strict medicale, importante implicații judiciare, morale, sociale și, uneori, religioase.

Din aceste considerente a decurs necesitatea elaborării unei legislații care să fie în același timp permisivă și restrictivă ; permisivă, pentru a proteja echipa de transplantare de rigorile altor legi în care sînt precizate drepturile individului și restrictivă, pentru a împiedica abuzurile pe care le-ar putea comite echipa de transplantare sau ar putea fi comise împotriva acesteia de către donatorul viu sau de către cei cu drepturi legale asupra cadavrului de la care s-a făcut recoltarea.

Legislația care reglementează donarea și recoltarea organelor necesare transplantării variază extrem de mult de la o țară la alta, nu numai în privința unor detalii, dar chiar relativ la principii. Astfel, acolo unde legiuitorii au înțeles că recoltarea de organe a devenit o activitate medicală vitală pentru un mare număr de bolnavi și că ea se poate efectua fără încălcarea drepturilor fundamentale ale omului, legea acceptă diagnosticul de moarte cerebrală, permițînd obținerea unor organe viabile prin revascularizare. La polul opus se situează legi mai severe, care nu confirmă diagnosticul de moarte decît după oprirea definitivă a respirației și bătăilor cordului, ceea ce întîrzie cu minute prețioase obținerea grefelor utilizabile sau le face chiar inutilizabile. De aici au decurs controverse aprinse, care mai durează și astăzi, unde obiectivitatea se împletește cu subiectivismul și imperativul progresului medical cu inerția conservatoare a celor care iau parte la discuție.

N-au lipsit nici exagerările dăunătoare, unde chirurgul este prezentat ca personajul care stă cu „cuțitul deschis“ la patul muribundului sau referirile la Sfînta Scriptură, unde se stipulează că individul nu are dreptul să-și înstrăineze părți din corpul lui (enciclica papei Pius XI Casti Conubii, citat de Gründel în 3).

Treptat, aceste critici au diminuat în intensitate, concepțiile religioase au devenit mai tolerante și legislațiile mai permisive, autorizînd donarea de organe și țesuturi, atît de la cadavre cît și de la indivizii în viață.

Credem că aceste schimbări de atitudine sînt consecința în primul rînd a rezultatelor impresionante obținute în anii recenți în domeniul transplantărilor de organe. Opinia publică a realizat că transplantările viscerale au ieșit din faza experimentală, că ele au devenit — cel puțin în ceea ce privește transplantările renale — procedee terapeutice intrate în practica zilnică, numărul celor care duc viață normală datorită rinichiului grefat depășește astăzi cîteva sute de mii în întreaga lume.

Un rol important l-au jucat mijloacele de publicitate, care au reușit să

creeze, cu subtilitate și pricepere, un curent de opinie în favoarea donării de organe. Cînd celebrul fotbalist englez Kegan apare la televiziune și, arătînd telespectatorilor legitimația de donator de organe, declară „doresc ca cineva să trăiască după moartea mea" mesajul lui nu poate rămîne fără răsunet. Și cînd, în același timp, fotogenica telespeakeriță J. Frank face aceeași declarație, impresia asupra telespectatorilor nu poate fi decît convingătoare.

Același impact publicitar îl au jocurile sportive inter-țări europene ale bolnavilor transplantați, ca de exemplu cele organizate la Innsbruck în anul 1987, unde, la cursa de 1 500 de metri, a participat și pacientul nostru N. I., grefat cu rinichiul stîng al mamei sale sau jocurile sportive internaționale organizate la Singapore din doi în în doi ani, deschise transplantaților de toate categoriile și din toată lumea.

Fără îndoială că, în anii recenți și biserica a contribuit hotărîtor la optica generală favorabilă transplantărilor. Astfel, papa Pius al XII-lea și papa John Paul I-ul au subliniat că Noul Testament nu este împotriva donării de organe și că biserica creștină acceptă această formă elevată de ajutorare a semenilor în suferință.

National Kidney Foundation din Singapore (citat Daar) îndeamnă deschis pe toți credincioșii, creștini, musulmani sau budiști să doneze organe după moartea lor, iar în Taiwan și Argentina legislațiile sînt foarte favorabile acestei activități. Legea italiană nr. 458 din 26 iunie 1967 autorizează prelevarea de organe de la donatori voluntari în viață și de la cadavre pentru transplantarea lor, chiar în absența consimțămîntului recipientului dacă există o stare de necesitate. Cei care mediază transplantarea pentru cîștig bănesc sînt pedepsiți cu amendă și închisoare pînă la un an. În Republica Sud-Africană, proiectul de lege din 1969 autorizează orice persoană capabilă să-și facă testamentul de a-și dona corpul după moarte, integral sau în părți. Dorința de a dona putea fi exprimată și oral, nu obligatoriu în scris, în prezența a două persoane martore. Se precizează, de asemenea, condițiile în care o persoană în viață poate dona organe, printre donatori fiind incluși și persoanele minore sau slab dezvoltate mintal. În Belgia, proiectul de lege din 1969 prevedea înscrierea în buletinul de identitate a unui semn care atestă dorința respectivului de a-și dona corpul în caz de accident mortal. Codul penal elvețian nu consideră culpă prelevarea de organe în interesul altei persoane, dacă aceasta s-a făcut pentru salvarea vieții acesteia. Legislația spaniolă, prin ordinul din 17 februarie 1955, autorizează prelevarea de organe de la cadavre destinate grefării nu numai cînd se obține aprobarea familiei, dar și fără această aprobare, dacă nu există opoziție cunoscută. În Japonia, recoltarea se face numai pe baza consimțămîntului scris al donatorului sau al persoanei celei mai apropiate, în ordinea : soțul legal, părinții, copiii, bunicii, nepoții, frații și surorile. Ordinul nr. 42 din 1966 și nr. 47, același an, în legislația cehoslovacă fac o precizare foarte interesantă : prelevarea va fi autorizată de la donatorii vii numai dacă beneficiul primitorului realizat prin grefare egalează din punct de vedere social prejudiciul provocat donatorului. În Suedia, proiectul de lege al Direcției Naționale a prevederilor sociale relative la transplantare din 1969, autorizează prelevarea de organe de la bolnavii decedați în spital, cu condiția ca defunctul sau o rudă apropiată a lui să nu-și fi exprimat opoziția.

Legea sanitară nr. 3 din țara noastră, care în momentul cînd sînt scrise aceste rînduri nu a fost invalidată, conține prevederi clare cu privire la prelevarea și transplantarea de țesuturi și organe umane în scop terapeutic.

Deoarece comentariile pe care le-am auzit de-a lungul anilor cu privire la această lege au fost foarte contradictorii — și noi credem că neînțelegerile provin din necunoașterea ei — apreciem că redarea *verbum pro verbo* a articolelor respective poate contribui la clarificările pe care le așteptăm de atît avreme.

Art. 131 — Prelevarea de organe umane, ca și transplantarea de țesuturi și organe umane, se poate face în scop terapeutic, în condițiile prezentei legi.

Prelevarea și transplantarea țesuturilor și organelor umane nu pot face obiectul vreunei tranzacții.

Art. 132 — Prelevarea de țesuturi și organe de la persoane în viață se efectuează numai dacă nu există pericol pentru viața donatorului, cu consimțămîntul scris al acestuia, dat medicului șef al secției din unitatea sanitară în care este internat donatorul, în prezența a doi martori.

Consimțămîntul donatorului poate fi dat numai după ce medicul l-a informat asupra eventualelor riscuri de ordin medical, care pot rezulta din faptul prelevării. Donatorul poate să revină asupra consimțămîntului dat.

Art. 133 — Se interzice prelevarea de țesuturi și organe de la minori, precum și de la persoane lipsite de discernămînt. De asemenea, se interzice prelevarea de țesuturi și organe de la persoanele care suferă de bolile stabilite de Ministerul Sănătății.

Art. 134 — Prelevarea de țesuturi și organe de la decedați se efectuează numai dacă moartea biologică a fost confirmată medical. În acest caz prelevarea se poate face cu consimțămîntul scris al unuia dintre membrii majori ai familiei, în următoarea ordine : soț, părinte, copil, frate sau soră.

Elementele și criteriile pe baza cărora se face confirmarea morții biologice și datele pe care trebuie să le conțină actul constatator al morții se stabilesc de Ministerul Sănătății.

Art. 135 — Este interzisă prelevarea de țesuturi și organe dacă în timpul vieții persoana și-a manifestat în scris voința de a nu se face asemenea prelevări sau atunci cînd prin prelevare s-ar compromite o autopsie medico-legală.

Art. 136 — Transplantarea de țesuturi și organe umane se poate efectua numai dacă este singura în măsură să asigure salvarea sănătății sau integritatea corporală a primitorului, cu consimțămîntul scris al acestuia, dat în prezența medicului șef al secției unde este internat și a doi martori.

În cazul cînd primitorul este în imposibilitatea de a-și da consimțămîntul, acesta poate fi dat în scris de către unul din membrii familiei, în ordinea prevăzută la art. 134. Pentru persoanele puse sub interdicție, consimțămîntul poate fi dat de părinți sau tutore, după caz. Pentru minori, consimțămîntul se poate da de părinți sau ceilalți ocrotitori legali ai acestuia.

Consimțămîntul poate fi dat numai după ce medicul e informat primitorul sau persoanele prevăzute la alineatul precedent asupra eventualelor riscuri de ordinul medical.

Transplantarea de țesuturi și organe umane se poate face fără consimțămîntul prevăzut la alin. 1 și 2 dacă, datorită unor împrejurări obiective legătura cu familia ori ocrotitorii legali ai primitorului, care este în imposibilitate de a-și da consimțămîntul, nu se poate lua în timp util, iar întîrzierea ar duce inevitabil la moartea

Scanned with OKEN Scanner

primitorului, fapt consemnat de medicul şef de secţie şi de doi martori.

Art. 137 — Prelevarea şi transplantarea de ţesuturi şi organe umane se efectuează de medici şi numai în spitale stabilite de Ministerul Sănătăţii.

Necesitatea prelevării şi transplantării, precum şi aprobarea efectuării acestora, se vor hotărî de comisii speciale, constituite de conducerea spitalului.

În cazul prelevării de ţesuturi şi organe de la decedaţi, confirmarea morţii acestora se face de cel puţin doi medici membri ai comisiei şi de un medic legist, concluziile consemnîndu-se într-un proces verbal.

În principiu, această lege este favorabilă donării şi recoltării de organe în vederea transplantării lor în scop terapeutic, dar unele formulări sînt neclare sau conţin imprecizii de natură să-i vicieze înţelegerea sau să dea naştere la interpretări nedorite.

Vom semnala pe cele care ni se par de reţinut pentru o eventuală rediscutare şi elaborarea unor amendamente :

1. Referitor la articolul 132 — deoarece donatorul viu, voluntar nu poate dona decît unul din organele pereche sau părţi dintr-un organ, cu păstrarea a ceea ce este indispensabil organismului (de pildă lobul stîng al ficatului) specificarea referitoare la pericolul pentru viaţa lui nu mai este necesară.

Deoarece donatorul viu nu este un individ care se automutilează, iar donarea dezinteresată de organe, pentru salvarea unui suferind, face parte din libertăţile fundamentale ale oricărei fiinţe umane, el trebuie protejat de lege ca orice bolnav operat, în sensul că se va bucura de protecţia medicală şi socială prevăzută de legislaţia în vigoare. Experienţa clinică de pînă acum a demonstrat că între donatorul viu şi receptor se stabilesc relaţii extrem de complexe şi care se pot schimba în multe sensuri de-a lungul timpului. Nu este exclus ca sentimentul de imensă satisfacţie pe care-l resimte donatorul la început să se transforme treptat în regret, iritare sau chiar ostilitate faţă de receptor, considerat vinovat pentru frustrările impuse de sacrificiul visceral făcut. Medicul care informează donatorul despre perspectivele donării şi care nu trebuie să exercite nici un fel de presiune asupra lui, va evita să idealizeze prea mult donarea, deoarece, trebuie să recunoaştem, starea cunoscută de un individ uninefric impune unele restricţii în viaţă.

2. Articolul 133 se referă la „interzicerea prelevării de organe şi ţesuturi de la persoanele care suferă de boli stabilite de Ministerul Sănătăţii".

În afara formulării nu foarte reuşite (Ministerul Sănătăţii stabileşte de fapt lista bolilor marcate de interdicţie pentru donare !) ar fi de dorit ca această listă să fie revizuită şi făcută cunoscut chiar în acest articol. Într-un proiect de lege care a precedat actuala lege sanitară, articolul 9 interzicea recoltarea de la pacienţii suferinzi de boli infecto-contagioase transmisibile, boli ale sistemului hematopoietic, diabet zaharat, cancer, tuberculoză, intoxicaţii şi alte boli pe care comisia medicală le consideră ca o contraindicaţie. Actualmente, pacienţii cu diabet pot fi acceptaţi ca donatori, la fel ca cei cu cancer cerebral sau cutanat.

3. Articolul 134 necesită revizuiri de cea mai mare importanţă. Astfel, denumirea de moarte biologică trebuie neapărat înlocuită cu termenul de moarte cerebrală, termen acceptat de toate legislaţiile străine în vigoare ca indicînd ireversibilitatea leziunilor cerebrale. Am discutat pe larg semnele clinice pe baza cărora se stabileşte acest diagnostic şi ar fi util ca ele să fie de asemenea difuzate întregii reţele me-

Scanned with OKEN Scanner

dicale. Dacă persoana decedată de la care urmează să se efectueze prelevarea și-a exprimat din timpul vieții dorința de donare, să nu mai fie necesar consimțămîntul scris al unuia dintre membrii majori ai familiei, așa cum stipulează acest articol.

4. Articolul 135 poate rămîne ca atare, mai ales că permite deducția că orice persoană care decedează și care nu și-a exprimat în timpul vieții dorința de a nu se face prelevări de organe asupra ei poate deveni donator potențial dacă comisiile medicale stabilite de Ministerul Sănătății decid în acest sens.

5. Articolul 136 trebuie să se rezume la acceptarea scrisă a receptorului de a fi transplantat. Indicația transplantării, în competiție cu alt procedeu de susținere a vieții, revine comisiei medicale.

6. Din articolul 137 trebuie exclusă menționarea că medicul legist să fie prezent pentru confirmarea diagnosticului de moarte cînd aceasta are loc în spital.

Așa cum am prezentat în capitolul despre donatori, medicul reanimator și neurologul vor efectua testele clinice care investighează activitatea trunchiului cerebral, le vor consemna în scris, excluzînd cauzele care le-ar putea parazita interpretarea (intoxicație, substanțe anestezice etc.) și le vor repeta după intervalul de timp menționat, astfel ca diagnosticul de moarte cerebrală să decurgă din persistența în timp a modificărilor reflexe cunoscute.

Pentru a evita orice suspiciune din partea oricărui, ar mai trebuie menționat în acest articol că la stabilirea diagnosticului de moarte clinică nu trebuie să participe nici unul din medicii interesați în transplantare. Ei vor apărea numai după ce medicii care au condus reanimarea pacientului, convinși de imposibilitatea redresării bolnavului. cu toate eforturile întreprinse, au hotărît încetarea oricărui efort terapeutic, indicînd scoaterea din priză a ventilatorului mecanic și suprimarea perfuziilor intravenoase. Oricît de controversat este acest moment, al prizei, aparența de viață impusă de mijloacele mecanice nu poate fi prelungită dincolo de limitele morale și umane ale actului medical, care nu se mai poate interfera cu demnitatea morții.

Este interesant să reamintim că, încă din 1928, profesorul Mina Minovici a specificat clar, în articolul 63 din Codul Civil că, citez „constatarea încetării din viață incumbă ofițerului stării civile, în practică însă medicul verificator... În nici un caz oficiul de medic verificator nu trebuie să fie îndeplinit de medicul care a căutat pe decedat, spre a nu se da loc la suspiciuni cu privire la împrejurările în care s-a produs moartea“ (Tratat complet de medicină legală, vol. I, p. 179, Editura Socec, București, 1928).

Desigur că legea sanitară nu poate cuprinde toate detaliile tehnice. Acestea vor fi menționate într-un ordin al Ministerului Sănătății sau un regulament de funcționare al centrelor și unităților clinice de transplantare, elaborat — în cazul nostru — cu ajutorul Societăților de Nefrologie și Urologie, principalele interesate în transplantarea renală.

Tot ministerul Sănătății trebuie să prevadă legal obligativitatea tuturor serviciilor de neurologie, neurochirurgie, traumatologie, renimare și alte unități sanitare în care ar putea exista bolnavi care decedează în etape, de a anunța dispeceratul central organizat în acest scop de către Minister, care va transmite de urgență știrea celor interesați (nefrologi, cardiologi etc.) pentru organizarea prelevării organelor necesare transplantării.

Scanned with OKEN Scanner

În acest scop sînt necesare :

a. Echipa de chirurgi care va efectua recoltarea propriu-zisă ;

b. Mijloacele tehnice (instrumente, soluții conservante etc.) utilizate pentru recoltarea organelor și prezervarea lor la rece ;

c. Containerele care vor servi la transportul organelor și țesuturilor necesare histotipizării ;

d. Mijloacele de transport (salvare, avion sanitar, avion de pasageri), cărora Serviciul de circulație și celelalte foruri implicate le vor acorda prioritatea de circulație, prin măsurile convenite și recomandate de Ministerul Sănătății, cu eventualele adaptări impuse de alte legislații existente.

Din momentul declarării în scris a morții clinice, cu respectarea integrală a tuturor prevederilor legale, echipa de reanimare va începe pregătirea cadavrului căruia îi bate inima pentru recoltare, potrivit protocolului expus detaliat mai sus și va efectua primele teste de histocompatibilitate.

În acest sens, Ministerul Sănătății, în colaborare cu Societatea de Imunologie și de Nefrologie va face instructajul tuturor echipelor de reanimare din unitățile sanitare ale țării noastre.

Recoltarea propriu-zisă poate fi făcută de echipa de transplantare care s-a deplasat la fața locului cu cel mai rapid posibil mijloc de transport, sau de o echipă locală de chirurgi, care a fost special instruită în acest scop.

Experiența altor centre din străinătate demonstrează că orice urolog își poate însuși tehnica recoltării de organe printr-un curs de maximum două săptămîni efectual la unitățile specializate care fac transplantarea.

În comparație cu activitatea echipelor centrale, care se deplasează special pentru recoltare, echipele locale, bine antrenate, pot efectua prelevarea de organe în condiții satisfăcătoare, înregistrînd doar pierderi de maximum 10%. Economicitatea acestui fel de a proceda compensează larg proporția de organe neutilizabile, astfel că Ministerul Sănătății poate să accepte această propunere drept realizabilă.

Se înțelege că această soluție practică rămîne rezervată doar localităților foarte îndepărtate de unitatea unde se va face transplantarea organului prelevat.

Pentru localitățile accesibile automobilului în decurs de 3—4 ore sau mai puțin, se va prefera deplasarea echipei de transplantare pentru efectuarea prelevării organelor solicitate.

Tot concomitent cu aceste preparative și activități, unitatea centrală de stocaj a informațiilor în probleme de transplantare, informează toate centrele de dializă, care dețin datele tuturor bolnavilor cu insuficiență renală terminală aflați pe listele de așteptare pentru grefa renală. Ei sînt deja histotipizați, astfel că alegerea se va face dintre potențialii receptori care prezintă cele mai multe similarități genetice cu donatorul.

În cazul în care cei selecționați se găsesc la domiciliile lor, vor fi aduși de urgență la unitatea transplantatoare tot de către mijloacele de transport puse la dispoziție de Ministerul Sănătății. Poate fi acceptată orice altă formă de organizare care se dovedește rapidă, eficientă și economică.

Concomitent cu recoltarea rinichilor se pot preleva alte organe pentru transplantare (cord, ficat, pancreas etc.), astfel că se impune colaborarea echipele respective, colaborare care se realizează fie prin intermediul Societăților de specialitate, fie în cadrul unor organisme centrale sau regionale special create în acest scop.

Este cazul să amintim aici că, în afară de transplantele realizate în clinică de noi, s-au făcut tentative experimen-

Scanned with OKEN Scanner

tale de transplantare cardiacă (Clinica de Ghirurgie Cardio-vasculară din Bucureşti) şi hepatică (Clinica de Chirurgie din Timişoara, Clinica de Chirurgie a Spitalului Fundeni). Colectivele acestor trei clinici fac preparative febrile pentru transpunerea în practică a ceea ce au realizat în laborator, dar apreciem că fără măsurile de înregistrare şi histotipizare centrală a tuturor receptorilor potenţiali de grefe umane de pe teritoriul ţării noastre sau de pe teritoriul mai restrîns arondat unei unităţi de transplantare, fără intensificarea măsurilor terapeutice care să menţină aceşti bolnavi nu numai în viaţă, dar să le şi asigure echilibrul biologic, care să-i facă apţi pentru transplantare, fără realizarea etapelor de pregătire profesională ţintită şi organizatorică practică, pe care numai un organism specializat la poate sponsoriza şi mai ales finanţa, nu vom putea depăşi momentul critic actual.

Cumpărarea grefelor renale. Obţinerea grefelor renale prin achiziţionare contra cost reprezintă, fără îndoială, cea mai criticabilă modalitate de extindere a transplantării renale, fiind etichetată ca cinism medical, ofensatoare pentru demnitatea umană, inacceptabilă pe plan moral şi condamnabilă judiciar. Vinovaţi ar fi, în această situaţie şi cel ce vinde şi cel ce cumpără, deoarece — din moment ce pentru asemenea „marfă" nu există mercurial — ei vor negocia preţul, poate se vor tîrgui ca într-o tranzaţie obişnuită, spre indignarea aparent legitimă a opiniei publice.

Ne-am întrebat, prin urmare, dacă abordarea acestui aspect al transplantării ar fi oportună, bănuind reacţiile negative cu care va fi întîmpinată, dacă nu chiar acuzaţiile care vor urma.

Cum însă realitatea nu poate fi desfiinţată prin ignorarea ei şi cum vînzarea de organe umane există în realitate, prezentarea acestor aspecte comerciale devin inevitabilă, chiar dacă plecăm de la convingerea personală că, în zilele noastre şi cu actuala imunosupresie indusă, transplantarea cu rinichi provenit de la donatorul viu care nu este rudă cu recipientul, nu poate fi acceptată.

La al XI-lea Congres Internaţional al Societăţii de Transplantare care a avut loc la Helsinki în 1986, Al Khader (citat de Daar, 4) a raportat despre 20 de pacienţi din Arabia Saudită care au fost transplantaţi la Bombay cu rinichi cumpărat de la localnici nerudă. Dintre aceştia, 40% au pierdut grefa, 25% au dezvoltat stenoza arterei renale, unul s-a îmbolnăvit de malarie, iar cîţiva au decedat în primele trei săptămîni de la transplantare. Din statul Oman, între anii 1984 şi 1986 au fost transplantaţi, în aceleaşi condiţii, tot la Bombay, 36 de pacienţi. Nu se precizează cît s-a plătit donatorului nerudă pentru rinichiul cedat, dar 6 au murit în primele 3 luni, 3 în primul an şi doi au pierdut grefa, revenind la dializă (Wood, H. F., aceeaşi sursă). Din cei 27 de pacienţi din Dubai operaţi tot cu rinichi de nerudă, cumpărat, 5 au murit imediat după transplantare, unul în primele trei luni, iar 4 au rejectat rinichiul tot în primul trimestru (N. Nur El Huga, aceeaşi sursă).

Aceste rezultate dezastruoase vorbesc de la sine şi constituie o pledoarie fără echivoc împotriva utilizării unui organ pereche de la donatori nerudă care nu au nici o similitudine genetică cu recipientul, chiar dacă acesta rămîne în viaţă fără consecinţe prea grave în urma donării, aşa cum am demonstrat într-un capitol precedent.

Ar fi greşit să se creadă că vînzări de organe pentru transplantare s-au întîmplat numai în ţările lumii a treia. Situaţii similare se întîlnesc pretutindeni unde există un insuficient renal cu

Scanned with OKEN Scanner

resurse materiale şi un individ sănătos, pe care sărăcia îl împinge la gestul disperat al donării unui rinichi pentru o sumă de bani suficient de mare ca să nu reziste tentaţiei.

În asemenea condiţii, transplantarea renală se transformă dintr-un act de mare elevaţie medicală într-o dramă, în care este regretabil că, între cei doi eroi principali, fiecare cu motivaţia lui, se intercalează un chirurg dispus să încalce codul hippocratic.

Presa medicală evită cu prudenţă relatarea acestor fapte, dar mass-media le relatează şi le exploatează. Aşa aflăm despre viitoare mame care-şi vînd copilul înainte de a se naşte sau despre femei care acceptă să fie inseminate pentru a naşte, contra cost, în favoarea unei pseudomame sau sinucigaşul care simulează un accident, pentru ca familia lui să încaseze prima de asigurare. Însăşi plata donatorului de sînge este criticabilă, deşi preluarea a 250 ml din volumul total de 5 000 ml nu atrage riscuri sau, dimpotrivă, este benefică pentru pletoric sau cel cu policitemie.

Frumuseţea morală a donării voluntare a unui rinichi, necondiţiodată de nimic altceva decît de dorinţa de a ajuta un suferind, nu poate fi în nici un caz umbrită de aspecte materiale, care-i anulează mesajul de solidaritate umană şi o împinge spre sfera reprobabilului.

Recoltarea fără permisiune. Etichetată cu acest atribut, recoltarea de organe pentru transplantare ar putea fi considerată ilegală, imorală sau chiar profanatorie.

În realitate, ea se adresează acelor pacienţi care decedează în unităţi sanitare, în condiţii care nu ridică nici o suspiciune medico-legală şi despre care se cunoaşte cu exactitate că nu şi-au exprimat în timpul vieţii aversiunea pentru donarea de cadavre după decesul lor. Asemenea concepţii există, unele persoane le exprimă testamentar, altele comunică celor apropiaţi dorinţa de a fi înhumaţi sau incineraţi fără extragerea prealabilă a unor părţi din corpul lor, care să servească scopurilor ştiinţifice sau medicale. Tot astfel, unele credinţe religioase se opun efectuării necrospiei pentru a nu altera integritatea cadavrului, pentru motive care nu pot fi analizate în acest cadru. Desigur că asemenea dorinţe trebuie respectate, mai ales dacă sînt atestate în scris. Pentru exprimările verbale, va fi necesară autentificarea a minimum două persoane care să depună mărturie scrisă în acest sens.

Grupul celor care s-au afirmat deschis împotriva donării de organe după moartea lor este în prezent foarte mic, astfel că nu influenţează negativ în mod semnificativ şansele teoretice ale creşterii numărului de donatori potenţiali. Tot mic, din păcate, este şi grupul celor care şi-au exprimat dorinţa, încă din timpul vieţii, de a deveni donatori de organe pentru transplantare după decesul lor, specificînd fie organele care vor putea fi recoltate (uneori cu indicarea receptorilor), fie lăsînd alegerea la latitudinea medicilor interesaţi.

Noi încă nu avem în ţară această categorie de donatori, dar în străinătate ei sînt foarte numeroşi. Predomină conducătorii neprofesionişti de automobile, grupaţi în cluburi specifice, care pe carnetul de conducere au ataşată legitimaţia de donator voluntar în caz de accident mortal. Legitimaţia respectivă conţine, pe lîngă datele generale de idetificare, grupa sanghină în sistemul ABO, histotipizarea în sistemul HLA-DR, eventual şi alte date de interes pentru echipa chirurgicală care va recolta viscerele destinate transplantării. Grupul acestor donatori, la care se adaugă mereu alţii, din alte profssiuni sau domenii de

Scanned with OKEN Scanner

activitate, este înregistrat și fișat de către Clubul automobilistic al țării respective sau de organizații similare, de către dispeceratul central al Serviciului de transplantare din Ministerul Sănătății și de Societățile medicale de specialitate interesate. În cazul decesului neașteptat (accident rutier în principal), ei vor fi identificați prin legitimația de donator pe care o poartă în permanență asupra lor, datele conținute vor fi comunicate sistemului de stocare al fișelor cu numele receptorilor potențiali, astfel că alegerea celor care vor fi transplantați va fi făcută cu rapiditatea și obiectivitatea pe care numai calculatorul le poate respecta.

Între aceste două grupuri mici de persoane, cu opinie clară pentru sau împotriva donării de organe, se situează marele grup al persoanelor care în timpul vieții lor, nu s-au exprimat în nici un fel.

Printr-un sofism scuzabil, avînd în vedere scopul urmărit (deci dacă respectivii nu s-au exprimat contra, înseamnă că ar putea fi pentru), de la decedații din acest grup s-ar putea recolta organe pentru transplantare fără a se mai cere cuiva permisiunea.

Sînt foarte multe țări în care se procedează în acest fel, recoltîndu-se organe pentru transplantare de la toți decedații în condițiile amintite cu excepția celor care s-au exprimat în timpul vieții împotriva donării.

Nu sînt luate în considerație nici eventualele împotriviri ale celor care au drepturi legale asupra cadavrului, după cum aceste persoane nu pot ridica pretenții nici dacă decedatul lor s-a oferit din timpul vieții să devină donator de organe.

Apreciem că, în momentul actual, recoltarea fără permisiune ar putea declanșa, în țara noastră, critici vehemente din partea rudelor decedatului sau chiar chemări în judecată. Opinia publică nu este pregătită în acest sens, pentru că noi, medicii, n-am întreprins încă nimic organizat cas-o pregătim. Acest mod de recoltare s-ar putea aplica, deocamdată, doar decedaților pe care nu-i reclamă nimeni după efectuarea anchetei care să confirme această stare de lucruri și cu respectarea restricțiilor impuse de eventuale aspecte medico-legale ale decesului. Treptat ea ar putea fi extinsă la un număr mai mare de muribunzi, avînd drept argument și justificare rezultatele bune înregistrate prin transplantare. Marele public se va convinge că această acțiune trebuie sprijinită, în măsura în care va fi corect informat, educat și atras ca participant activ la una dintre cele mai nobile acțiuni umane.

Revenind la legislația care trebuie să permită, protejeze și încurajeze transplantarea renală, actuala lege sanitară trebuie completată cu prevederi care să asigure gratuitatea tratamentului imunosupresor, protecția socială mai substanțială a celor transplantați în perioada incapacității de muncă, pensii care să asigure traiul decent purtătorilor de grefă renală pensionați.

Sînt, de asemenea, necesare facilități pentru transport, deoarece acești bolnavi se deplasează frecvent pentru controale medicale, respectiv abonamente gratuite sau cu preț redus pe toate mijloacele de transport existente, priorități în asigurarea unor medicamente, crearea unor asociații obștești de ajutor, readaptare și reîncadrare socială a bolnavilor transplantați și multe altele care vor transforma fostul uremic într-un individ capabil să redea societății, prin munca lui, tot ceea ce a primit de la societate. Aceeași protecție va fi acordată și donatorilor voluntari pe toată durata vieții lor.

Scanned with OKEN Scanner

Indiferent de rezultatul transplantării, respectivul donator a făcut un sacrificiu pe care mulți nu sînt capabili să-l facă și el trebuie răsplătit pentru acest eroism în timp de pace. S-ar putea ca legea sanitară sau alte reglementări să prevadă elemente stimulative și pentru familiile donatorilor decedați, de natură să crească numărul aprobărilor de recoltare.

Revenind la titlul acestui capitol, trebuie să recunoaștem că, în etapa actuală, posibilitățile noastre de transplantare renală sînt relativ limitate, fiind condiționate de găsirea devenită providențială a donatorului viu voluntar care să aibă cel puțin două antigene comune cu receptorul.

Posibilitățile pot fi însă radical ameliorate, dacă se va reuși organizarea sistemului care să grupeze oameni și mijloace materiale capabile să asigure perfecționarea și progresul acestei activități.

Apreciem că trei sînt prioritățile imediate, de a căror rezolvare depinde dacă vom continua sau — *horribile dictu* — vom renunța :

1. Selecționarea bolnavilor cu insuficiență renală terminală și delimitarea grupului de receptori prospectivi de grefă renală, care vor fi tipizați pentru histocompatibilitate și vor fi incluși în programul de dializă cronică, în așteptarea grefei renale.

2. Procurarea de grefe renale de la cadavre. Experiența țărilor industrializate în această direcție nu poate fi ignorată.

Această experiență comportă înregistrarea și fișarea tuturor donatorilor, voluntari sau după decesul lor, legături între centrele interesate în vederea schimbului de informații și de organe, prevenirea suspiciunii și rezistenței publice pentru donarea de organe prin măsuri adecvate și, în primul rînd, atragerea tuturor medicilor pentru a deveni favorabili, respectiv cooperanți, în această activitate.

În ziua în care un reanimator, dintr-un serviciu de terapie intensivă, va informa Centrul de transplantare sau alt organism similar, că urmează să oprească respiratorul mecanic la un bolnav în stare de moarte cerebrală, devenind irecuperabil, vom considera că în țara noastră se deschide o epocă nouă pentru transplantarea de organe.

3. Acordarea mijloacelor materiale care să permită realizarea, în primă etapă, a celor două puncte mai sus prezentate, concomitent cu asigurarea stocului de imunosupresoare indispensabile transplantării de organe.

Știm că noi avem alte priorități medicale în momentul de față și poate că cei care sînt amenințați să moară prin uremie nu pot fi favorizați în dauna multor altora, nici la noi, nici în țări cu potențial economic mult mai dezvoltat.

În urmă cu cîțva ani, în „*Financial Times*", a apărut un articol șocant, intitulat „Cine trebuie să trăiască". De fapt, titlul subînțeles era cine trebuie să moară, pentru că articolul relata situația a trei bolnavi, care erau menținuți în viață, predominant vegetativă, prin mijloace artificiale sofisticate și cu preț de cost exorbitant : bolnav cu trei valve cardiace artificiale, în hemodializă cronică ; bolnav sub protezare respiratorie permanentă ; bolnav în comă prelungită, fără nici un semn de redresare. Concluzia brutală a articolului era că societatea nu mai poate plăti pentru asemenea cazuri și că tot ea trebuie să decidă cine trebuie să trăiască ! Ca argument cu pondere, articolul sublinia că *întregul* buget federal al U.S.A. din anul 1987 nu va putea acoperi decît costul ocrotirii sănătății din anul 2000 ! Fie din decență, fie involuntar, articolul

Scanned with OKEN Scanner

Indiferent de rezultatul transplantării, respectivul donator a făcut un sacrificiu pe care mulți nu sînt capabili să-l facă și el trebuie răsplătit pentru acest eroism în timp de pace. S-ar putea ca legea sanitară sau alte reglementări să prevadă elemente stimulative și pentru familiile donatorilor decedați, de natură să crească numărul aprobărilor de recoltare.

Revenind la titlul acestui capitol, trebuie să recunoaștem că, în etapa actuală, posibilitățile noastre de transplantare renală sînt relativ limitate, fiind condiționate de găsirea devenită providențială a donatorului viu voluntar care să aibă cel puțin două antigene comune cu receptorul.

Posibilitățile pot fi însă radical ameliorate, dacă se va reuși organizarea sistemului care să grupeze oameni și mijloace materiale capabile să asigure perfecționarea și progresul acestei activități.

Apreciem că trei sînt prioritățile imediate, de a căror rezolvare depinde dacă vom continua sau — *horribile dictu* — vom renunța :

1. Selecționarea bolnavilor cu insuficiență renală terminală și delimitarea grupului de receptori prospectivi de grefă renală, care vor fi tipizați pentru histocompatibilitate și vor fi incluși în programul de dializă cronică, în așteptarea grefei renale.

2. Procurarea de grefe renale de la cadavre. Experiența țărilor industrializate în această direcție nu poate fi ignorată.

Această experiență comportă înregistrarea și fișarea tuturor donatorilor, voluntari sau după decesul lor, legături între centrele interesate în vederea schimbului de informații și de organe, prevenirea suspiciunii și rezistenței publice pentru donarea de organe prin măsuri adecvate și, în primul rînd, atragerea tuturor medicilor pentru a deveni favorabili, respectiv cooperanți, în această activitate.

În ziua în care un reanimator, dintr-un serviciu de terapie intensivă, va informa Centrul de transplantare sau alt organism similar, că urmează să oprească respiratorul mecanic la un bolnav în stare de moarte cerebrală, devenind irecuperabil, vom considera că în țara noastră se deschide o epocă nouă pentru transplantarea de organe.

3. Acordarea mijloacelor materiale care să permită realizarea, în primă etapă, a celor două puncte mai sus prezentate, concomitent cu asigurarea stocului de imunosupresoare indispensabile transplantării de organe.

Știm că noi avem alte priorități medicale în momentul de față și poate că cei care sînt amenințați să moară prin uremie nu pot fi favorizați în dauna multor altora, nici la noi, nici în țări cu potențial economic mult mai dezvoltat.

În urmă cu cîțva ani, în „*Financial Times*“, a apărut un articol șocant, intitulat „Cine trebuie să trăiască“. De fapt, titlul subînțeles era cine trebuie să moară, pentru că articolul relata situația a trei bolnavi, care erau menținuți în viață, predominant vegetativă, prin mijloace artificiale sofisticate și cu preț de cost exorbitant : bolnav cu trei valve cardiace artificiale, în hemodializă cronică ; bolnav sub protezare respiratorie permanentă ; bolnav în comă prelungită, fără nici un semn de redresare. Concluzia brutală a articolului era că societatea nu mai poate plăti pentru asemenea cazuri și că tot ea trebuie să decidă cine trebuie să trăiască ! Ca argument cu pondere, articolul sublinia că *întregul* buget federal al U.S.A. din anul 1987 nu va putea acoperi decît costul ocrotirii sănătății din anul 2000 ! Fie din decență, fie involuntar, articolul

Scanned with OKEN Scanner

nu specifica cine trebuie să decidă în asemenea situații-limită.

Desigur că formula „sănătatea nu are preț" este foarte frumoasă, dar se dovedește ultraidealizată, deoarece în toate țările lumii, ministerele sănătății au bugete limitate, iar relația produs național — alocații sanitare constituie factorul de bază al stabilirii priorităților medicale. Dacă în anul 1984 produsul național brut în U.S.A. era de 15 908 dolari pe cap de locuitor, în India era de numai 229 dolari, ceea ce explică diferența dintre calitatea și accesibilitatea asistenței medicale în respectivele țări (4). Faptul că în Thailanda dializa peritoneală pentru un uremic costă pe lună 24 000 unități, iar un proaspăt licențiat cîștigă pe lună 3 000 de unități nu poate fi ignorat și explică de ce în această țară sînd dializați mai puțini bolnavi decît ar avea nevoie. Exemple de acest fel pot fi date din toate țările în curs de dezvoltare (formulă diplomatică pentru a evita cuvîntul sărace !), inclusiv de la noi din țară, dar totodată trebuie să recunoaștem că, în ultimul timp, s-au făcut, aproape peste tot și cu sprijinul unor organisme internaționale, progrese semnificative.

Apreciem că și la noi se impune adoptarea unei atitudini mai favorabile față de transplantările de organe în general, chiar dacă motivele economice se dovedesc în continuare implacabile.

În definitiv, între formele de economicizare a tratamentului insuficienței renale terminale, transplantarea renală reprezintă cea mai economică soluție !

BIBLIOTECA IAȘI

Bibliografie

1. SCOTT, A. S., NOVICK, A. C. all. (1990) — Outcome of renal transplantation in petients with a functionig graft for 20 years or more. J. Urol., 144, 20—32.
2. PROCA, E. (1989) — Actualități în chirurgie. Prefața, pag. 7—10, Ed. Medicală.
3. GRÜNDEL, J. (1969) — Ethics of Organ Transplantation. In Organ Transplantation Today, G. N. Barnard, R. Y. Coln et all., Excerpta Medical Folndation, Amsterdam, p. 333.
4. DAAR, A. S. (1988) — Renal Transplantation in Developing Countries. In Kidney Transplantation, Editor Morris, P. J., editura W. B. Saunders, Philadelphia, p. 727.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor : dr. RADU RIZESCU
Tehnoredactor : N. PANAITIDE

Bun de tipar : 18.02.1993.
Coli tipar : 14,75.
Hîrtie : scris I A 70×100 ; 160 g/m.p.
Tiparul executat la
Imprimeria „Oltenia" — Craiova
B-dul Mareşal Ion Antonescu, 102

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-39-0210-7

Scanned with OKEN Scanner

IN ACEEAȘI SERIE AU APĂRUT :

1. PATOLOGIA CHIRURGICALĂ A GLANDELOR SUPRARENALE
2. TUMORILE RETROPERITONEALE
3. HIPERTENSIUNEA RENOVASCULARĂ
   HIPERTENSIUNEA PORTALĂ PRIN OBSTACOL PRESINUSOIDAL
4. POLIPII ȘI POLIPOZELE RECTOCOLONICE
   TUMORILE INTESTINULUI SUBȚIRE
5. INFECȚII PARIETALE POSTOPERATORII
6. SUPURAȚII PANCREATICE ȘI PERIPANCREATICE
7. SUFERINȚELE TARDIVE CONSECUTIVE CHIRURGIEI ULCERULUI GASTRODUODENAL
8. PNEUMOTORAXUL
9. TUMORILE CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE

ISBN 973-39-0210-7

LEI 1000

Scanned with OKEN Scanner